Aus der Universitäts-Frauenklinik Greifswald
Direktor: Prof. Dr. O. Hoehne.

Army Medical Library
JAN -5 19

Was leistet die Ninhydrinreaktion im Urin nach Dienst für die Diagnose der Frühschwangerschaft?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Greifswald

vorgelegt von

Georg Ernst Zander

aus Steinborn, Westpr.

Greifswald

Buchdruckerei Hans Adler, Inh. E. Panzig & Co.

1929

Eingereicht im April 1929.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald.

Dekan: Professor Dr. Meisner.
Referent: Professor Dr. Gragert.
Korreferent: Professor Dr. Hoehne.

Im Laufe der letzten Jahre sind von verschiedenen Autoren biologische Reaktionen zur sicheren Erkennung der Frühschwangerschaft angegeben worden. Die große Bedeutung einer solchen Möglichkeit des Erkennens einer Gravidität in ihren ersten Anfängen ist nicht zu bestreiten, wenn auch keine von den bisher bekannten Methoden den Anforderungen genügt, die an derartige Reaktionen gestellt werden müssen, daß nämlich der Nachweis einer bestehenden Frühgravidität mit absoluter Sicherheit geführt werden kann. Eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose wird sich auch auf Grund des Untersuchungsergebnisses stellen lassen. Zum andern muß verlangt werden, daß die Methode in ihrer Anwendung einfach genug ist, um auch ohne Laboratorium, ohne große Apparatur in der Sprechstunde durchgeführt werden zu können. An einer von diesen beiden Bedingungen scheitern fast alle bisher bekannten biologischen Schwangerschaftsreaktionen, entweder geben sie nur bis zu einem gewissen Prozentsatz sichere Ergebnisse, sodaß sie nur als ein wahrscheinliches Schwangerschaftszeichen gewertet werden können, oder ihre Resultate sind erst durch längere Versuchsreihen oder Tierversuche zu ermitteln, Schwierigkeiten, die natürlich ihre allgemeine Verwendbarkeit herabsetzen. Erwähnt seien in diesem Zusammenhang nur die bekanntesten Methoden ohne näheres Eingehen auf ihre Technik oder ihren Wert, da dieses über den Rahmen der Arbeit hinausgehen würde. Dabei sind diese biologischen Methoden in vier Gruppen je nach der Art der betreffenden Reaktionsstoffe einzuteilen, und zwar:

1. in Reaktionen, die sich auf den Abbau von Placentareiweiß durch Abwehrfermente oder andere Reaktionskörper stützen (*Abderhalden, Hirsch, Lüttke, v. Mertz, Kottmann);*

2. in Reaktionen, welche auf angeblich für die Schwangerschaft besondere Eigentümlichkeiten des Blutes bezogen werden (beschleunigte Erythrocytensedimentierung nach *Fahraeus-Höber-Linzenmeyer*, die Antitrypsinmethode, die Praezipitinmethode, die Cobragift-Pferdebluthaemolyse-Reaktion nach *Calmette-Heynemann*, die Serumflockungs-Reaktion nach *Vogel*, der Antithrombinnachweis nach *Dienst*);
3. in Reaktionen, die sich auf besondere, in der Schwangerschaft physiologisch oder artefiziell vorkommende Ausscheidungsprodukte der Nieren beziehen (alimentäre Glykosurie nach *Frank-Nothmann*, Phloridzinglykosurie nach *Kamnitzer-Joseph*, Adrenalinglykosurie nach *Frank-Brinitzer*, Acetonurie nach *Nowack-Porges*);
4. in Reaktionen, die durch die Einwirkungen menschlicher Hormone auf den tierischen Organismus ausgelöst werden (Nachweis des Hypophysen-Vorderlappenhormons nach *Zondek-Aschheim*).

Abgesehen vielleicht von der letzteren, über die allerdings noch keine systematischen Nachprüfungen vorliegen, scheint bei all diesen Methoden der Erfolg nicht über die Erzielung eines weiteren wahrscheinlichen Schwangerschaftszeichens hinauszugehen.

Nun hat *Dienst* kürzlich eine neue Methode zur Erkennung der Frühschwangerschaft angegeben, die durch die außerordentliche Einfachheit der Technik auffällt, die Ninhydrinreaktion im Schwangeren-Urin. Professor *Gragert* übertrug mir die Aufgabe, die Verläßlichkeit der *Dienst*schen Methode des Metathrombinnachweises aus dem Urin nachzuprüfen.

Zum Verständnis dieser neuen *Dienst*schen Schwangerschaftsreaktion muß erst weiter ausgeholt werden. Seine ersten Veröffentlichungen stammen aus dem Jahre 1922, weitere Arbeiten folgten im Oktober 1924 und 1925 und Juli/August 1928. Nach den ersten 1922 gemachten Angaben

fußt die *Dienst*sche Methode auf der von ihm gemachten Beobachtung, wonach schon sehr früh in der Schwangerschaft eine durch die Biuretprobe nachweisbare schnelle und ergiebige Zunahme des Antithrombins im Plasma Gravider stattfindet, die der Zunahme des Methathrombins im Serum parallel geht. Dabei geht *Dienst* von der Wahrnehmung aus, daß das Antithrombin in kleinen Mengen bei der Biuretprobe einen veilchenblauen Farbton ergibt, der bei größeren Mengen immer mehr lila wird, dementsprechend fällt bei normalen Zuständen der Farbton blau, in der Gravidität lila aus.

Diensts Versuchsanordnung ist dabei folgende: Man setzt zu 10 ccm Leitungswasser zwei Tropfen Serum hinzu. Von diesem Gemisch füllt man 2,5 ccm in ein Reagenzglas, setzt 1,25 ccm, also die Hälfte, 33 prozentige Natronlauge hinzu, schüttelt gehörig durch und tropft nun von oben durch eine Pipette 20 Tropfen 0,25 prozentige Kupfersulfatlösung hinzu. Sofort erscheint bei Gravidität ein deutlicher roter Ring von etwa 1 – 2 mm Dicke am Grunde der Berührungsfläche des grünen Kupfersulfats mit dem Wasser-Serum-Natronlaugegemisch. Über dem roten Ring ist meist noch eine blau-violette Schicht, die nach der Oberfläche zu allmählich in das Grün des Kupfersulfats übergeht. Bei Nichtgravidität ist dieser rote Ring nur schwach angedeutet, entsprechend dem weit geringeren Gehalt des Serum an Metathrombin. Schüttelt man nach Ablesung des Ringes dann die Flüssigkeit durch, so entsteht bei Graviden ein deutlich lila Farbton, bei normalen Nichtgraviden ein blauer in violett schimmernder.

Zur ganz präzisen Diagnosenstellung ist noch die zweite, ebenfalls sehr einfache Methode ergänzend anzustellen. Zu diesem Zweck nimmt man 10 ccm Leitungswasser in ein Reagenzglas und fügt 1,75 ccm Serum und 0,2 ccm einer einprozentigen wässerigen Ninhydrinlösung hinzu. Zur Vermischung ist ein ein- bis zweimaliges langsames Umkehren des mit dem Daumen abgedichteten Reagenzglases zweckmäßig. Nun kocht man genau eine Minute lang von dem Moment ab gerechnet, wo die ersten Bläschen im Glase aufsteigen. Dann erscheint bei Gravidität ein deutlicher blauer Farbton in dem Gemisch, während es bei normalen Zuständen schneeweiß bleibt. Das Serum ist klar anzuwenden, blutig

verfärbtes haemolytisches Serum ist störend für die Beurteilung. Aber auch dann ist die Reaktion meist noch leicht zu erkennen, nur daß hier ein schmutziges Blauweiß bei Gravidität einem Grauweiß bei Nichtgravidität gegenüber steht. Einen himbeergeleefarbigen Farbton zeigt das Serum bei und kurz vor und nach der Menstruation.

Dieser seiner ursprünglichen qualitativen Biuret-, bezw. Ninhydrinmethode des Antithrombinnachweises aus dem Serum gibt *Dienst* folgende theoretische Grundlagen: Nach seinen Untersuchungen findet sich das Antithrombin präformiert und ungebunden im Plasma jeden normalen Blutes vor, im Serum aber nicht als solches, sondern nur als Metathrombin, das heißt an Thrombin gebunden, das dadurch entgiftet und unwirksam wird. „Es hat eben offenbar das Antithrombin nur den Zweck, das äußerst toxische Thrombin zu binden und unwirksam zu machen, wo es seiner habhaft werden kann. Es ist hitzebeständig und trotzdem weiter funktionell wirksam. Antithrombin ist durch die Biuretprobe nachzuweisen, ein Charakteristicum für Antithrombin.“ Als Entstehungsort für das Antithrombin gibt *Dienst* nach *Nolf* die Leber an, an anderer Stelle führt er als von ihm erkannte Antithrombin produzierende Organe auf: Uterusschleimhaut, Ovarien, besonders Corpus luteum graviditatis, Testes, Placenta, Leber, Pankreas, Nebennieren, Schilddrüse und Mamma. Im ersten und zweiten Monat der Schwangerschaft soll nun unter normalen Verhältnissen der Gehalt des Blutplasma an Antithrombin, bezw. der Metathrombingehalt des Serum weiter ansteigen und seinen Höhepunkt in etwa der neunten Woche der Gravidität zur Zeit des Blütestadiums des Corpus luteum graviditatis erreichen. Von diesem Zeitpunkt ab soll offenbar die Placenta allein ohne das Ovarium die Antithrombinproduktion übernehmen.“ Das aus der Placenta entstehende Antithrombin wird aber offenbar analog der Antithrombinproduktion in der Leber bei der Verdauung nach *Nolf* nur in dem Maße erzeugt, als die aus zerfallenden Leukocyten im intervillösen Raum der Placenta entsprechend

sich bildende Thrombokinase ins placentare kalkreiche mütterliche Blut gelangt. Dort wird aus der Thrombokinase durch Übertragung des Kalkes auf das stets vorhandene Thrombogen das fertige Thrombin; dieses verankert sich noch im intervillösen Raum der Placenta mit dem sich dort vorfindenden Antithrombin in entsprechender Menge zum ungiftigen Metathrombin und findet sich als solches im strömenden Blute, wo es im Serum durch die Biuret-, bezw. Ninhydrinkochprobe nachzuweisen ist. Soweit die Angaben von *Dienst* über die Grundlagen seiner ursprünglichen Reaktion.

In einer weiteren Veröffentlichung berichtet *Dienst* dann über von ihm angestellte Serienuntersuchungen mit der Ninhydrinprobe (Zentr. Bl. f. Gyn. 1924, S. 1987/88).

Hierbei wurde so verfahren, daß die Reagenzgläser mit je 1, 2, 3, 7 (¼ ccm), 14 (½ ccm), 28 (1 ccm), 49 (1¾ ccm) Tropfen Serum beschickt wurden und in dieser Reihenfolge mit I bis VII bezeichnet wurden. Dabei ergab sich bei Gravidität vom ersten Beginn bis zum Beginn des IV. Monats schon im ersten Röhrchen eine deutliche kirschrote Verfärbung, die weiterhin an Stärke zunahm und schon im zweiten Röhrchen blaurot und im dritten intensiv blau wurde. Die stärkste reine Blaufärbung bestand in Röhrchen IV und V, während in VI und VII eine leichte Aufhellung stattfand. Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Probe schon im Röhrchen I bei Frauen fünf Tage vor Beginn bis zum Eintritt der Periode einen anfänglich hellrosa und auf der Höhe der Periode einen intensiv lila Farbton zeigt, der auch hier im Röhrchen V den Höhepunkt der Intensität annahm. Unter normalen Verhältnissen und bei Frauen zwei Tage nach der letzten Menstruation bis fünf Tage vor Beginn der nächsten bleibt das Röhrchen I ungefärbt, eventuell mit leisem hellblauem Schimmer. Röhrchen VII ist von vornherein schneeweiß. Bei männlichem normalem Serum bleiben alle Röhrchen ungefärbt.

„Auf Grund dieser Methode habe ich eine frische Extrauteringravidität, bei der die Periode überhaupt nicht ausgeblieben war, 14 Tage nach der letzten Periode entdeckt.

Bei tubarem Abort und inklompettem uterinem Abort ist die Graviditätsreaktion je nach der Menge der im Uterus verbliebenen Abortreste mehr oder weniger stark ausgeprägt, bei komplettem Abort und Tubenruptur negativ, was offenbar mit dem Erlöschen der Antithrombinproduktion nach Absterben des Corpus luteum graviditatis zusammenhängt. Bei Myom sind beide Proben negativ."

Über einige auf Grund seiner eigenen Untersuchungen angegebene Änderungen bezw. Neuerungen der ursprünglichen Methode finden wir Genaueres in der 1925 erschienenen *Dienst*schen Arbeit. Einmal hat *Dienst* hiernach die zuerst angegebene Biuretprobe mit Natronlauge und Kupfersulfat aufgegeben, sie sei zu ungenau, „weil die Beurteilung der Nuance des Farbtons, ob mehr blau oder lila, eine zu individuelle ist und dem subjektiven Urteil zu weiten Spielraum läßt". *Dienst* führt nunmehr also die Antithrombinbestimmung nur noch mit Ninhydrin aus; und zwar mit einem Tropfen Serum, neuerdings 0,3 ccm einprozentiger wässeriger Ninhydrinlösung und 10 ccm Leitungswasser.

Völlig neu ist seine quantitative Methode der Antithrombinbestimmung aus dem in Frage kommenden Serum nach Art der Eiweißbestimmung nach *Esbach* im Albuminometer.

Hierbei wird folgendermaßen verfahren: „Man nimmt 2 ccm Serum und fügt die doppelte Menge einer konzentrierten Kochsalzlösung hinzu. Man verschließt den Albuminometer und vermengt durch ganz langsame Drehung aus der Vertikalebene zur Horizontalebene beide Flüssigkeiten. Schütteln ist wegen des entstehenden Schaumes zu vermeiden. Dann fügt man nach einigen Minuten aus einer Pipette fünf Tropfen einer 20 prozentigen Essigsäurelösung hinzu, wodurch sich sofort am oberen Rande ein weißer Ring aus Antithrombin bilbet. Langsames Drehen wie vorhin, damit die spezifisch leichte Essigsäure auch den Boden des Röhrchens erreicht. Nach einer Minute ruhigen Stehenlassens Zufüllen mit Leitungswasser im Albuminometer bis zur Marke R (Reagens), langsames Durcheinandermischen wie vorhin. Nach 24 Stunden ist dann die Menge an der Skala vergleichsweise in Pro-

zenten abzulesen, analog der quantitativen Eiweißbestimmung nach der *Esbach*schen Methode."

Dienst sagt über seine Methode: „Ich habe bisher 35 Proben dieser Art angestellt, mit gleichzeitiger Ninhydrinprobe und neuerdings, wie gesagt, nur mit einem Tropfen Serum und 0,3 ccm Ninhydrin. Hier will ich nur so viel hervorheben, daß bei normaler Gravidität im zweiten Monat aus 2 ccm Serum der Niederschlag im Albuminometer 2,0 bis 2,5 erreicht, dagegen bei Hyperemesis gravidarum nur 0,25 durchschnittlich." Nach *Diensts* Ansicht geht diese Ausfällung des Antithrombins aus Serum mit konzentrierter Kochsalzlösung und Essigsäure so vor sich, daß sich „aus dem Kochsalz (Chlornatrium) und dem Blutwasser reichlich unterchlorige Säure bildet, die das Thrombin als Eiweißsubstanz vernichtet und dadurch das Antithrombin aus dem Metathrombin freiwerden läßt."

In *Diensts* 1927 erschienenen Arbeit: „Zur Ätiologie und Pathogenese der Eklampsie und der Schwangerschaftstoxikosen" sind erstmalig Angaben gemacht über das Vorkommen von Metathrombin im Blut, Fruchtwasser und im Urin bei normalen Schwangerschaften einerseits, und andererseits über ihr Fehlen in diesen Flüssigkeiten bei Zuständen von toxischer Schwangerschaft. Seine auf Grund dieses Vorkommens des Antithrombin im Urin abgeänderte Methode wird nachher zu besprechen sein. Weitere Neuerungen beschreibt *Dienst* in seiner Arbeit „Frühdiagnose der Gravidität" von 1928, so die quantitative Bestimmung des Antithrombins nicht wie bisher mit Kochsalzlösung-Essigsäure, sondern nunmehr mit Alkohol.

Das Verfahren ist einfach: Zu 2 ccm unverdünntem Gravidenserum kommen im *Esbach*schen Albuminometer 18 ccm 96 prozentiger Alkohol, die Ablesung erfolgt wie bei der Essigsäure-Kochsalzmethode. „Durchschnittlich entsprechen bei Abortus imminens und incompletus und bei normaler Gravidität des zweiten Monats sieben Volumen-

prozent, bei nicht gravidem normalem Befund vier Volumenprozent, ebenso bei Abortus completus."

„Seit der Hochwasserkatastrophe im Frühjahr 1926 verwandte ich anstatt bisher Leitungswasser weiterhin nur noch Aqua bidestillata bei der Ninhydrinkochprobe. Unser Breslauer Leitungswasser, sonst neutral bis schwach sauer, war damals stark alkalisch und gab auch mir zum ersten Male damals wohl aus diesem Grunde zweideutige Verfärbung. Das Alkali in größerer Menge schädigt nämlich, ebenso wie Säure, das Antithrombin, deshalb vielleicht auch schon das in wässeriger Lösung schwach sauer reagierende Ninhydrin selbst."

„Seither führte ich außerdem zur qualitativen Ninhydrinprobe Reihenuntersuchungen aus mit je 1, 2 und 3 Tropfen Serum auf 10 ccm Aqua bidest. plus 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 und 0,5 ccm Ninhydrin in einprozentiger wässeriger Lösung in Reagenzgläsern aus Jenenser Glas von 18 cm Länge, resp. Höhe und 1¾ cm Kaliberweite. Ich lasse mit der Stoppuhr in der Hand genau 25 Sekunden kochen von dem Moment, wo die Flüssigkeitssäule rapid wie beim Kochen von Milch in die Höhe steigt. Auf Grund empirischer Erfahrung kommt es dabei für die Zeit auf eine einzige Sekunde an. Nachher fülle ich die kochende Flüssigkeit in gleichkalibrierte, gleich hohe, weiße und nicht grüne, vorher sterilisierte, kleinere Reagenzgläser und verschließe sie mit einem Wattestopf. Erst beim Erkalten tritt die Verfärbung deutlich ein und behält dann ihren Farbenton — derartig steril aufbewahrt — tagelang. So habe ich neuerdings durch viele Hunderte von Serienuntersuchungen mit Aqua bidest. als Resultat festgestellt, daß der Grad der Verfärbung nicht allein mit der steigenden Ninhydrinmenge und der ansteigenden Tropfenzahl des Serums, sondern auch und erst recht entsprechend der Konzentration des betreffenden Serums an Metathrombin neben der Dauer der Zeit bei der Ninhydrinkochprobe ansteigt. Dabei steigt bei Anwendung von nur einem Tropfen Serum dabei der Grad der Verfärbung nicht nur proportional der Menge des zugesetzten Ninhydrins und der Kochzeitdauer, sondern erst recht beim graviden, stark konzentrierten Normalserum als im nichtgraviden Metathrombin-armen Normalserum und ist die Verfärbung bei toxischer Gravidität ungefähr wie im Prämenstruum entsprechend der Konzentration des Serum an Metathrombin."

Die *Dienst*sche Reaktion zeigt demnach folgende Entwicklung. Ursprünglich wurde die qualitative Antithrombinbestimmung aus dem Serum mit Hilfe der Biuretprobe und der Ninhydrinkochprobe mit Leitungswasser vorgenommen. Dann folgen Serienuntersuchungen über die Ninhydrinkochprobe mit steigenden Serummengen; das Fallenlassen der ungenauen Biuretprobe; Änderung der Serum- und Ninhydrinmenge bei der Kochprobe; quantitative Antithrombinbestimmung mit Kochsalz und Essigsäure; die Fällung des Antithrombins mit 96 prozentigem Alkohol; Verwendung bidestillierten Wassers statt des bisherigen Leitungswassers; schließlich bei steigenden Serum- und Ninhydrinmengen Verkürzung der Kochdauer neben Verwendung steriler Reagenzröhrchen.

Von den Nachprüfern der *Dienst*schen Methode kommt *Timofeew* zu günstigen Ergebnissen. Zusammenfassend sagt er, daß sich „bei allen Graviden mit intakter Schwangerschaft, bei allen Frauen mit gestörter Schwangerschaft, aber mit zurückgebliebenen Eiresten im Uterus, endlich bei allen Wöchnerinnen vom ersten bis fünften Tage post partum die *Dienst*sche Reaktion in 92% positiv erwies."

Alle anderen Nachuntersucher kommen zu unbefriedigenden Resultaten, auf Grund deren sie die *Dienst*sche Schwangerschaftsreaktion ablehnen. Die Ergebnisse von *Gänssle* mit der ursprünglichen Biuret- und Ninhydrinprobe zeigt folgende Tabelle:

	Biuret		Ninhydrin		beide	beide	Widerspr.
	+	−	+	−	+	−	
Grav. mens. I–III	10	10	15	5	10	5	5
keine Gravidität	6	14	8	12	4	10	6

Den positiven Ausfall der Reaktion sollen nach *Gänssle* ninhydrinreaktionsfähige Stoffe hervorrufen, wie Adrenalin, Eiweißkörper, Peptone, Polypeptide und Aminosäuren.

Fink kommt auf Grund seiner Nachprüfungen an 170 Seren zu folgenden Schlüssen:

1. „Die Biuretreaktion fiel bei allen Fällen nie gesetzmäßig unterschiedlich aus. Sie ergab bei Seren Schwangerer

und Nichtschwangerer vor dem Schütteln der Mischung immer einen violetten Ring, bald etwas heller, bald etwas dunkler. Nach dem Schütteln entstand, ohne Rücksicht auf Schwangerschaft, bald eine schwach lila, bald eine wie die Blütenfarbe der Wegewarte, bald eine leicht violett aussehende Flüssigkeit. Ich spreche der Biuretprobe nach *Dienst* jeden diagnostischen Wert ab.

2. Die Ninhydrinreaktion nach *Dienst*scher Vorschrift ist nur eine verstümmelte *Abderhalden*sche Reaktion mit Fehlerquellen. Sie als Antithrombinreaktion aufzufassen, entbehrt der zwingenden Begründung, weil verschiedene Nachprüfer auch mit Seren Nichtschwangerer genau dieselben Farbtöne erzielten wie mit denen Schwangerer.“ Den positiven Ausfall der Ninhydrinkochprobe führt *Fink* auf die im Schwangeren-Serum infolge der Abwehrfermente stets vorhandenen Peptone zurück.

Geller spricht dem Antithrombinnachweis durch Biuret- und Ninhydrinprobe nach *Dienst* die Zuverlässigkeit ab.

Aus *Schiaffinos* Untersuchungen geht hervor, „daß das Ninhydrin für den Antithrombinnachweis nicht spezifisch ist und die Probe nur sehr geringen Wert hat.“

Auch *Dallera* lehnt die Methode ab. Ihm ergab sie mit der Biuretprobe überhaupt keine verwertbaren Resultate; mit Ninhydrin war sie zwar in den ersten Monaten der Schwangerschaft häufiger und stärker positiv als bei Nichtgraviden, fiel aber auch bei diesen in 25% positiv aus.

Vogel erhielt bei Untersuchung von 70 Seren keine Unterschiede zwischen Graviden und Nichtgraviden und erklärt daher die Reaktion für die Diagnose der Schwangerschaft für ungeeignet.

Nach *Großmann* und *Mesewinkel* kann die *Dienst*sche Reaktion nicht als Schwangerschaftsreaktion angesehen werden, ebenso findet bei *Palacios* und *Deluca* die Methode eine Ablehnung wegen ihres Irrtumindex von 32,2%. *Derankowa* kommt nach Untersuchungen an 115 Frauen zu dem

Ergebnis, daß die Biuretprobe weder zur Diagnose der Frühschwangerschaft noch zur Differentialdiagnose zwischen Schwangerschaft und gewissen Erkrankungen des weiblichen Genitales brauchbar ist. *Wisocky* spricht dem *Dienst*schen Ninhydrinverfahren jeden diagnostischen Wert ab. Weiterhin kommen zu ablehnenden Ergebnissen *Viola Puglia, Salacz, Gyulai* und *Kazimierz*. Ebenso führen die Untersuchungen von *Gragert* und *Henkel* an 20 Graviden und 20 Nichtgraviden zu einem ablehnenden Urteil sowohl über die Biuret- und Ninhydrinreaktion als auch über die quantitative Antithrombinbestimmung mittels Kochsalz-Essigsäure. Hierüber sagt *Gragert*, daß man bei dem fast allgemein anerkannten Enzymcharakter des Antithrombins im Hinblick auf die eigenartige Natur der Fermente die Menge eines Enzyms nicht nach darstellbarem Substrat bestimmen wird, sondern nach dem Grad ihrer Wirkungsweise.

Nach diesen bis auf *Timofeew* ablehnenden Urteilen sämtlicher Nachuntersucher ist der *Dienst*schen Biuret- und Ninhydrinreaktion aus dem Serum sowie seiner quantitativen Antithrombinbestimmung ein diagnostischer Wert für die Erkennung der Frühschwangerschaft abzusprechen.

Ausgehend von seiner Wahrnehmung, daß sich Metathrombin, das heißt an Thrombin gebundenes Antithrombin nicht nur im Serum, sondern auch im Fruchtwasser und im Urin normaler Schwangerer reichlich vorfindet, hat *Dienst* 1928 eine neue Modifikation seiner Ninhydrinreaktion angegeben, indem er nunmehr das Antithrombin im Urin nachweist. Nach seiner Annahme gelangt das in der Placenta gebildete Metathrombin ins Blut der Vena uterina, weiterhin in den arteriellen Kreislauf, aus dem es dann als solches auf dem schnellsten Wege in ganzer Menge als Metathrombin durch die Nierenarterien im Urin ausgeschieden wird. Während nun im Serum die Ninhydrinprobe infolge des Blütestadium des Corpus luteum graviditatis im Anfang des dritten Monats die höchsten Werte erreicht, bestehen im

Urin andere Verhältnisse. „Da nimmt entsprechend dem Mehrverbrauch der Leukocyten in der Schwangerschaft und dem Wachsen der Placenta die Metathrombinmenge im Urin von Monat zu Monat an Stärke eher noch etwas zu, erst kurz vor Wehenbeginn zeigt sich eine deutliche Abnahme.“ Nach *Dienst* sind der Grund dieser Verminderung des Metathrombingehalts im Urin die dann erreichte Reife und die beginnenden Alterserscheinungen der Placenta zusammen mit dadurch bedingter relativer Insuffizienz in der Antithrombinproduktion dieses Organs. An dieses dadurch bedingte Überwiegen des Thrombins gegenüber dem Anti-, bezw. Metathrombin im Blutplasma, bezw. Serum knüpft dann *Dienst* eine Theorie für das Ingangkommen der Geburt an. Daraus, daß *Dienst* bei Eklampsie und bei toxischen Graviditäten, z. B. mit Hyperemesis und Oedemen, ohne Ausnahme kein Antithrombin aus der Placenta, bei verstorbenen Fällen auch nicht aus der Leber oder aus dem Blutplasma, entsprechend auch kein Metathrombin aus Serum und Urin gewinnen konnte, erklärt er sich auch das Versagen seiner Reaktion bei toxischer Gravidität und Eklampsie. Besonders reich an Metathrombin, das heißt an Antithrombin gebundenem Thrombin, sollen eben das Blutserum, das Fruchtwasser und der Urin von normalen Schwangeren sein, in welchen drei Flüssigkeiten es durch den positiven Ausfall der Biuretreaktion nachzuweisen sei. Soweit die Angaben von *Dienst* über die Grundlagen seiner Reaktion.

Die Bemühungen, an Hand der Literatur Genaueres über das Wesen und die Eigenschaften des Meta-, bezw. Antithrombins zu erfahren, zeitigten fragliche Erfolge, denn über die bei der Blutgerinnung mitspielenden Faktoren und über die Antithrombine gehen die Ansichten der einzelnen Autoren weit auseinander. Die Bezeichnung Metathrombin stammt von *Morawitz*, der sie für einen Stoff mit gerinnungsfördernden Eigenschaften gebraucht, den man durch Alkali aus Serum bei Abwesenheit von Kalksalzen freimachen kann

und der seiner Ansicht nach keine Vorstufe, sondern im Gegenteil eine inaktiv gewordene Modifikation des fertigen Thrombins darstellt, die durch Alkali wieder aktiv wird. Auch *Weymouth* nimmt eine solche inaktive Verbindung von Thrombin und Antithrombin an, ebenso wie auch *Gasser* das Metathrombin für eine solche Kombination hält. Danach würden also die Annahmen dieser drei Autoren mit denen *Diensts* übereinstimmen, der ja auch als Metathrombin die Verbindung von fertigem Thrombin mit einem Antithrombin bezeichnet. Es handelt sich hierbei ja aber wie gesagt um Annahmen, nicht um bewiesene Tatsachen, andererseits findet aber doch *Diensts* Hypothese durch diese unabhängig von einander gemachten Feststellungen der drei genannten Autoren eine gewisse Unterstützung.

Über Herkunft und Natur des Antithrombins findet sich in der Literatur folgende Angaben: daß eine gerinnungshemmende Wirkung im Blut selbst stattfindet, ist — wie auch *Oppenheimer* sagt — nicht zu bestreiten, denn ohne diese gerinnungshemmende Substanz wäre ja bei der allgemeinen Ansicht, daß im Blute selbst sämtliche Agentien für das Zustandekommen der Gerinnung schon vorgebildet sind, ein Fortbestehen des Kreislaufs unmöglich. Dieses mit dem Blute kreisende Antithrombin setzt *Oppenheimer* dann in einen gewissen Gegensatz zu dem später anzuführenden Organantithrombin. Enthalten ist dieses Antithrombin in frischem Blut, in Serum und in Lymphe. Im übrigen wäre die Herkunft dieser Antikörper ebenso wenig geklärt wie ihre chemische Natur und ihre Wirkungen, all dieses würde je nach der allgemeinen Theorie des Autors grundverschieden gedeutet, aber in ihrem Wesen und in ihrer Wirkung lägen diese Hemmungskörper im Dunkeln. Über die angebliche Herkunft des Antithrombins seien die Ansichten verschiedener Autoren angeführt. So baut z. B. *Nolf* seine Theorie darauf auf, daß die Leber ein solches Antithrombin, eben ein Organantithrombin im Sinne *Oppenheimers*, liefert, auch *Howell* sieht die

Leber als Quelle dieses Antithrombins an. *Oppenheimer* hält es hingegen für sehr unwahrscheinlich, daß die Antithrombine des Blutes spezifische Leberprodukte sind, vielmehr seien in allen Geweben solche Hemmungsstoffe enthalten. Für die eigentliche Antithrombinbildung kann man mit *Doyon* eine starke Mitwirkung der Leber, aber keinen Alleineinfluß annehmen. *Dienst* lehnt sich bekanntlich, was die Entstehung seines Antithrombins betrifft, an die Theorie von *Nolf* an, wonach die Leber die Produktionsstelle des Antithrombins sein soll, nach seiner eigenen Angabe sind aber auch Uterusschleimhaut, Placenta, Ovarien, Pankreas, Nebennieren und einige andere Organe Stätten für die Bildung des Antithrombins. Dieses wird anscheinend bestätigt durch die Befunde von *Schickele*, *Fujii* und *King*, nach dem die weiblichen Sexualorgane besonders reich an Hemmungskörpern sein sollen. Danach enthält am meisten das Ovar, weniger Tuben, Placenta und Uterus. Der Pressaft aus der Schleimhaut von graviden Uteri enthält nach den Untersuchungen von *King* kein Antithrombin. Sind denn nun aber diese Organe wirklich die Bildungsstätten des Antithrombins? Auf diese Frage gibt es eben nach dem heutigen Stande der Untersuchungen noch keine Antwort. Festzustehen scheint nur, daß in allen Geweben gerinnungshemmende Antikörper vorhanden sind. So hat z. B. auch *Doyon* vorwiegend aus der Leber, aber auch aus anderen Organen, aus Pankreas, Milz, Hoden, Gehirn, Darm, Lunge und Lymphknoten thermostabile Hemmungsstoffe darstellen können. Dieses *Doyon*sche Antithrombin hat noch folgende Eigenschaften: Es ist durch Säuren und Alkohol fällbar, löslich in schwach alkalischen Flüssigkeiten, gereinigt gibt es schwach die Biuretreaktion, es scheint ein Nucleoproteid mit 3 bis 4% Phosphor zu sein. In gewissem Grade entspricht es damit ja dem Antithrombin von *Dienst*, das auch durch Alkohol und Essigsäure fällbar ist und, als Charakteristikum für Antithrombin nach *Dienst*, positive Biuretreaktion gibt und ebenfalls thermostabil ist. Zum weiteren

Vergleich fehlen leider bei einem oder anderem der Autoren die betreffenden Angaben, z. B. über Löslichkeit, chemischen Aufbau etc. Nach der Ansicht von *Oppenheimer* steht nun aber dieses Antithrombin nach *Doyon* sicherlich in keiner Beziehung zu dem Antithrombin des kreisenden Blutes, während *Dienst* ja gerade die Produktion des Antithrombins in den Organen und sein späteres Auftreten im Blute betont. Soviel über die Ansichten anderer Autoren über Meta-, bezw. Antithrombin.

Über die weitere Verarbeitung des Metathrombins im Körper schreibt *Dienst*, daß es auf dem Wege über den arteriellen Kreislauf auf schnellstem Wege in ganzer Menge als solches durch die Nierenarterien in den Urin ausgeschieden wird. Hierüber, über Abbau, bezw. Ausscheidung des Antithrombins, habe ich leider in der einschlägigen Literatur nirgends Angaben finden können, was wohl verständlich ist, wenn man sich vor Augen hält, wie wenig diese ganzen Zusammenhänge bisher überhaupt geklärt sind. Auch *Dienst* hat in den Handbüchern der Physiologie vergeblich nach entsprechenden Veröffentlichungen gesucht.

Über das Ninhydrin, das nach *Dienst* beim Kochen mit Antithrombin eine Reaktion in Form einer Verfärbung in lila-violetten Tönen geben soll, finden wir in der Literatur folgende Angaben. Eingeführt ist das Triketohydrindenhydrat von *Ruhemann* (Ninhydrin ist geschützte Handelsbezeichnung), es ergibt beim Kochen mit α -Aminosäuren, mit Peptonen und mit Eiweiß in wässeriger Lösung bei neutraler bis schwach saurer Reaktion eine Blaufärbung. Außerdem reagiert es nach *Neuberg* auch mit Ammoniaksalzen verschiedener organischer Säuren, sowie nach *Harding* mit Ammoniumsalzen starker Mineralsäuren sowie mit manchen organischen Basen positiv. Indessen ist es gerade für Aminosäuren von sehr großer Empfindlichkeit. Nach den Untersuchungen von *Abderhalden* und *Schmidt* gibt es noch bei Verwendung von 10 ccm der Aminosäurelösung, 0,2 ccm einer einprozentigen wässerigen Nin-

hydrinlösung und einer Minute langem Kochen bei folgenden Verdünnungen positive Resultate: Glykokoll 1 : 65 000, d-Alanin 1 : 26 000, d-Valin 1 : 15 000, l-Leucin 1 : 25 000, d-Glutamin-Säure 1 : 22 000, l-Asparagin 1 : 19 000, d-, l-Phenylalanin 1 : 26 000, l-Histidin 1 : 79 000, α-Aminobuttersäure 1 : 16 000. Ist nun die Verfärbung bei der Ninhydrinkochprobe in der Tat durch das Antithrombin bedingt oder wird sie nicht vielleicht doch durch den Gehalt des Urins an Aminosäuren hervorgerufen? Wir wissen, das im normalen Harn von Aminosäuren bisher nur Glykokoll und Histidin nachgewiesen sind, unter pathologischen Verhältnissen erscheinen auch andere, von denen man bisher Tyrosin, Leucin, Cystin, Valin und Lysin hat nachweisen können *(Hoppe-Seyler-Thierfelder)*. Die Menge der im normalen Harn vorkommenden Aminosäuren beträgt nach *Tigerstedt*, als Glykokoll berechnet, etwa 0,002 bis 0,004%. Eine einfache Rechnung wird uns davon überzeugen, daß es durchaus nicht so unwahrscheinlich ist, daß mit der *Dienst*schen Ninhydrinkochprobe in Wirklichkeit nicht das Antithrombin, sondern etwa vorhandene Aminosäuren nachgewiesen werden. Die tägliche Harnmenge beträgt bei der Frau nach *Landois-Rosemann* 900 bis 1200 ccm, rechnen wir der Einfachheit halber mit 1000 ccm Durchschnitt. Die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Aminosäuren beträgt, wie wir gesehen haben, 0,002 bis 0,004%, auf 1000 ccm täglicher Urinmenge also 0,02 bis 0,04 g, was einer Verdünnung von 1 : 50 000 bis 1 : 25 000 entsprechen würde. Wir wissen aber, daß gerade für die beiden, auch im normalen Urin gefundenen Aminosäuren die Empfindlichkeit der Ninhydrinreaktion eine ungeheure ist, daß nämlich bei Glykokoll eine Verdünnung von 1 : 65 000 und bei Histidin gar eine solche von 1 : 79 000 noch ausreicht, um positive Ergebnisse zu erhalten. Naeh *Dienst* geht die Reaktion in der Weise vor sich, daß beim Kochen aus dem Metathrombin das Thrombin, eine Eiweissubstanz, vernichtet und das hitzebeständige Antithrombin frei wird, dieses ist dann durch

seine Reaktion mit Ninhydrin qualitativ zu erkennen. Da nun das Antithrombin ein hypothetischer Körper ist, wir andererseits aber die starke Reaktionsfähigkeit des Ninhydrins auf Aminosäuren kennen, sind wir geneigt, nach den Ergebnissen der Untersuchung des Urins von nicht graviden und graviden Frauen, für den positiven Ausfall der Ninhydrinkochprobe im Urin den Gehalt desselben an Aminosäuren verantwortlich zu machen. Über den Versuch des Nachweises von Aminosäuren sei zum Schluß noch berichtet.

Für die Vornahme der Ninhydrinkochprobe im Urin finden wir bei *Dienst* folgende Anweisung: Stets ist der Urin mit Katheter zu entnehmen, am besten ist der Morgenurin zu verwerten. Denn es zeigt sich, daß nach eiweißreicher und fettreicher Mittagsmahlzeit im Nachmittagsurin durch die erhöhte Verdauungsleukocytose auch entsprechend große Mengen von Metathrombin in den Urin gelangen, sodaß dadurch Fehlerquellen aus Trugschlüssen entstehen können. Wenn man jedoch auch aus einem solchen Urin aus der Nachmittagssprechstunde trotzdem die Graviditätsprobe mit Ninhydrin anstellen muß, so können diese Fehlerquellen leicht vermieden werden, wenn man nur daran denkt. Ein solcher Urin ist auch meistens sehr stark gelb gefärbt. Der gelbe Farbenton macht, je intensiver er ist, den blauen Farbenton des Ninhydrins immer undeutlicher. Deshalb muß in jedem Falle ein 25 Sekunden lang gekochtes Urinquantum von 10 ccm ohne Ninhydrinbeimischung als Testobjekt aufgestellt werden. Dann werden 10 ccm Urin mit 0,3, 0,2 und 0,1 ccm einer einprozentigen wässerigen Ninhydrinlösung versetzt und genau nach der Stoppuhr 25 Sekunden lang gekocht. Die dazu verwandten Reagenzgläser bestehen aus Jenenser Glas, haben eine Länge von 18 cm und einen Durchmesser von 1¾ cm. Das Kochen wird gerechnet von dem Moment an, wo die Flüssigkeitssäule rapid wie beim Kochen von Milch in die Höhe steigt. Dabei kommt es bei der Zeit auf eine Sekunde an. Erst beim Erkalten tritt die

Verfärbung deutlich ein und behält dann ihren Farbton, steril aufbewahrt, tagelang. Es findet sich der stärkste Grad der Verfärbung im Urin bei normaler Schwangerschaft, namentlich bei Erstgebärenden, entsprechend der dort am meisten ausgesprochenen Hyperleukocytose, bei den Schwangerschaftstoxikosen findet stets eine deutliche Abnahme des Farbentones im Urin statt gegenüber normaler Schwangerschaft, bei der Eklampsie fehlt dieser Farbenton, solange die Anfälle dauern, gänzlich. Beim Abortus imminens ist schon eine deutliche Abnahme des Farbentons zu erkennen, beim Abortus incompletus ist die Abnahme des Farbentons umso stärker, je weniger Abortreste im Uterus verblieben sind. Beim kompletten Abort, ebenso bei missed abortion ist daher kaum noch eine Verfärbung im Urin bei 0,2 ccm Ninhydrin zu erkennen und bei 0,3 ccm ist nur ein schwacher, blaßlila Farbenton wie bei normalen, nicht schwangeren Frauen zu konstatieren. Zur Zeit der Periode ist eine starke Verfärbung zu erkennen, wenn auch nicht so stark wie zu Beginn der Schwangerschaft. Auch im Prämenstruum und Postmenstruum ist der Farbenton im Urin gegenüber normalen Verhältnissen schon recht erhöht, wenn auch schwächer als zur Zeit der Periodenblutungen. Kurz vor Beginn der Geburt findet eine starke Abnahme des Farbentons im Urin statt, diese Erscheinung führt *Dienst* auf Alterserscheinungen und ungenügende Antithrombinproduktion von seiten der Placenta zurück. Bei Erstgraviden ist das Metathrombin stärker vermehrt als bei Mehrgebärenden. Es wird also bei der Kochprobe zunächst ein Röhrchen mit 10 ccm Urin ohne Ninhydrin als Testobjekt für die Grundfärbung aufgestellt, dann ein zweites mit 0,3 ccm, ein drittes mit 0,2 ccm, endlich ein viertes mit 0,1 ccm Ninhydrin. Man findet dann nach Vornahme der Kochprobe im Schwangeren-Urin folgende Verfärbungen: bei 0,3 ccm Ninhydrin einen veilchenblau-violetten Farbton, bei 0,2 ccm einen intensiv dunkellila Farbton und bei 0,1 ccm einen hellila Farbton. Bei der normalen Frau im Intermenstruum, das heißt vom 7. bis 20. Tage nach

Beginn der letzten Periode, findet sich nur bei 0,3 ccm Ninhydrin ein ganz schwacher hell-lila Farbenton, hingegen bei 0,2 und erst recht bei 0,1 ccm Ninhydrin in dieser Zeitphase gar keine Veränderung.

Die Nachprüfung erfolgte unter strenger Anlehnung an die von *Dienst* aufgestellten Vorschriften. Besonders vorsichtig wurde bei der Auswahl der Fälle vorgegangen, es wurden bis auf einen Fall von Hyperemesis Fälle von Schwangerschaftstoxikosen garnicht zur Untersuchung herangezogen, sondern nur normale Graviditäten verwandt. Bei Nachprüfung der Resultate mit dem Urin nicht gravider Frauen wurden in der Hauptsache Patientinnen der gynäkologischen Abteilung untersucht, jedoch alle Fälle akuter Adnexentzündung sowie von akuten entzündlichen Prozessen überhaupt vollkommen ausgeschieden, da nach *Dienst* der durch die Eiterung bedingte Leukocytenzerfall eine Antithrombinvermehrung zur Folge hat, was wiederum eine Beeinflussung der Reaktion hervorrufen soll. Im ganzen wurden untersucht 115 Fälle darunter

21 Frühgraviditäten im 1. bis 4. Monat
38 Graviditäten in den späteren Monaten,
56 Urine von sicher nichtgraviden Frauen.

Am Abend vor der Urinentnahme erhielten die Patientinnen keinerlei Medikamente, um jede Beeinflussung der sehr empfindlichen Reaktion auszuschalten. Der mittels Katheter gewonnene Morgenurin wurde in sterilen, durch Mulltupfer verschlossenen Erlenmeyerkolben bis zum Anstellen der Reaktion, die stets nach wenigen Stunden im Laufe des Vormittags vorgenommen wurde, aufbewahrt. Zur Kochprobe wurden sterile, verschlossen aufbewahrte Reagenzgläser von 18 cm Länge und 1,75 cm lichter Weite aus Jenaer Glas verwandt. Je 10 ccm Urin werden dann mit steriler Pipette dem Erlenmeyer entnommen und in vier der Reagenzgläser gefüllt. Danach Zusatz der einprozentigen wässerigen Ninhydrinlösung mit steriler Pipette: zu Glas I 0,1 ccm, zu Glas II 0,2 ccm, zu Glas III 0,3 ccm. Glas IV bleibt zur Kontrolle der

Grundfärbung ohne Ninhydrinzusatz. Von der wässerigen Ninhydrinlösung wurden stets nur insgesamt 10 ccm zubereitet und im Dunkeln aufbewahrt; nach spätestens 8 Tagen wurde die Lösung erneuert, um durch etwa zersetzte Lösung mögliche Fehlresultate zu vermeiden. Nach Beschickung der Gläser mit Ninhydrin genau 25 Sekunden langes Kochen des Inhalts, gerechnet vom ersten Ansteigen der Flüssigkeitssäule „wie beim Kochen von Milch" an. Das Ablesen wurde stets nach erfolgter Abkühlung in diffusem Tageslicht, ohne Zuhilfenahme künstlichen Hintergrundes, gegen ein Mattglasfenster vorgenommen. Die gefundene Verfärbung wurde genau ihrem Werte als Farbe nach notiert und in das Versuchsprotokoll aufgenommen, im Gegensatz zu *Dienst*, der durch Zahlen den Grad und die Intensität der Verfärbung zum Ausdruck zu bringen sucht. Gewiß bleiben auch dabei noch geringfügige Fehlerquellen in der persönlichen Auffassung und Beurteilung des Farbentones möglich, aber es verbindet doch jeder mit der Bezeichnung z. B. schwach oder hell-lila die bestimmte Vorstellung eines Farbtones, während man sich bei den *Dienst*schen Zahlenreihen jedenfalls nicht sehr klare Vorstellungen von Nuance und Intensität der Farbe machen kann. Für die Intensität wurden die Bezeichnungen schwach- oder leicht-ansteigend über blaß- zu hell-gewählt, sodaß z. B. schwach-lila ein eben angedeutetes lila bezeichnet, das aber doch schon die Unterscheidung lila möglich macht, blaß- und hellila wären stärkere Töne dieser Farbe, während unter lila ohne Zusatz ein kräftiger, leuchtender Farbton zu verstehen ist. Sattere Töne sind dann mit dunkel- und tiefdunkellila bezeichnet.

Bei der Bewertung der Versuchsergebnisse wurde genau nach der *Dienst*schen Vorschrift vorgegangen. *Dienst* verlangt bei der ungestörten normalen Gravidität folgende Farbtöne nach Vornahme der Kochprobe mit Urin: bei 0,1 ccm Ninhydrin ein hell-lila Farbton, bei 0,2 ccm eine intensiv dunkellila und bei 0,3 ccm eine veilchenblau-violette Verfärbung. Wir sind insofern in der Beurteilung etwas weiter gegangen,

als wir z. B. auch die Fälle, die bei 0,1 ccm Ninhydrin nicht den verlangten hell-lila, sondern einen, ziemlich häufig beobachteten, schwach-bräunlichen Ton zeigten, noch als positiv bewertet haben, wenn bei 0,2 und 0,3 ccm die von *Dienst* verlangten Verfärbungen auftraten. Als ± sind diejenigen Fälle aufgeführt, die bei 0,1 ccm Ninhydrin keine Verfärbung ergaben, wohl aber bei 0,2 und 0,3 ccm die Farbtöne im *Dienst*schen Sinne zeigten, oder solche, die in allen drei Röhrchen wohl eine Verfärbung, dabei aber Abweichungen vom lila-violetten Ton ergaben. Insgesamt sind untersucht worden 59 sichere Graviditäten zu allen Zeitpunkten der Schwangerschaft und außerdem 56 sicher nicht gravide Frauen; 2 Extrauteringraviditäten, eine Blasenmole, drei unvollständige Aborte sind dabei mit verwandt worden. Des weiteren wurden dann auf Veranlassung von Prof. Dr. *Gragert* von einigen graviden und nicht graviden Fällen Reihenuntersuchungen angestellt in der Weise, daß täglich mit dem Morgenurin die Ninhydrinkochprobe vorgenommen wurde, um festzustellen, ob aus bisher unbekannten Ursachen sich Schwankungen in der Intensität der Reaktion zeigen würden der Art, daß an den verschiedenen Tagen ein Wechsel vom Positiven zum Negativen und umgekehrt stattfindet. Diese Versuche sind in Tabelle V angeführt. Dann wurden weitere Versuche angestellt, um eventuelle Beeinflussung der Reaktion durch Veränderung der Alkalescenz-, bezw. Säuregrade des verwandten Urins zu erreichen, denn nach *Ruhemann* und *Abderhalden-Schmidt* ist die Ninhydrinreaktion ja von der Neutralität, bezw. schwach sauren Reaktion des Mediums abhängig. Nach einigen orientierenden Vorversuchen, die das Versagen der Kochproben bei Vornahme mit alkalischem Urin bestätigten, wurde zunächst die pH-Zahl des verwandten Urins nach der Indikatorenmethode von *Michaelis-Guymant* bestimmt und vier Reagenzgläser mit Urin beschickt. Dann wurden im sterilen Erlenmeyerkolben 50 ccm Urin durch Hinzufügen von 5 bis 10 Tropfen 20 prozentiger Essigsäure angesäuert und erneut die pH-Zahl bestimmt. Danach Einfüllen von je 10 ccm dieses angesäuerten Urins in

drei weitere Reagenzgläser, Zusetzen des Ninhydrins zu dem normalen und dem sauren Urin und Vornahme der Kochprobe und Vergleich der Ergebnisse nach dem Erkalten. Über diese Beeinflussbarkeit der Reaktion schreibt *Dienst*, daß Alkali in größerer Menge ebenso wie Säuren das Antithrombin, vielleicht auch das in wässeriger Lösung schwach saure Ninhydrin selbst schädigt. Näheres über die Ergebnisse dieser Untersuchungen soll nach Anführung der Tabelle eingeschaltet werden. Schließlich wurden noch Versuche von solchen Urinen angestellt, welche eine *Dienst*-positive Reaktion ergaben mit dem Endzweck, sie auf Ninhydrin-positive Körper aus der Reihe der Eiweißabbauprodukte, hauptsächlich der Aminosäuren zu prüfen. Hierüber soll am Schluß der Arbeit berichtet werden.

Tabelle I: Ergebnis der Reaktion bei schwangeren Frauen (Graviditas mensis I—IV)

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	Verfärbung bei 0,1 ccm der 1%ig. wäss. Ninhydrinlösung	0,2 ccm	0,3 ccm	Kontrolle	Resultat
2	E.M. 37	Grav. mens. II	0	schw. bräunl.	h. lila	0	—
5	M.V. 39	Grav. mens. II Hyperemesis	0	0	schw. bräunl.	0	—
26	L.P. 22	Grav. mens. III	0	0	l. bräunl.	0	—
30	A.K. 32	Grav. mens. III	0	l. bräunl.	schw. lila	0	—
32	M.B. 19	Grav. mens. IIa	h. viol.	violett	d. viol.	0	+
34	E.K. 23	Grav. mens. IV	0	h. violett	viol.	0	+
44	E.K. 30	Grav. mens. II	l. bräunl.	rötl. bräunl.	h. pflaum. rot	0	±
67	H.B. 21	Grav. mens. IIIa	0	schw. bräunl.	rötl. bräunl.	0	—
77	M.E. 34	Grav. mens. IVa	0	schw. lila	h. lila	0	±
95	L.R. 34	Grav. mens. II	0	0	0	0	—
103	G.S. 23	Grav. mens. III	0	l. bräunl.	viol.	0	—
122	A.S. 25	Grav. mens. II	0	0	0	0	—
135	B.B. 29	Grav. mens. IV	0	schw. bräunl.	pflaum. rot	0	—
141	M.B. 25	Grav. mens. III	0	0	0	0	—
143	H.P. 25	Grav. mens. IV	0	schw. rötl.	h. pflaum. rot	0	—
172	B.F. 41	Grav. mens. II	0	schw. lila	h. lila	0	±
178	A.N. 30	Grav. mens. II	0	0	l. bräunl.	0	—
186	A.D. 27	Grav. mens. III	0	0	0	0	—
188	E.R. 43	Grav. mens. II	0	0	0	0	—
198	G.B. 30	Grav. mens. IIa	0	0	0	0	—
202	E.W. 22	Grav. mens. II	0	0	schw. bräunl.	0	—
	21 Frühgraviditäten		davon	+ 1	± 4	— 16	

Diese Ergebnisse bei der Nachprüfung der *Dienst*schen Reaktion an 21 Frühgraviditäten sind schlechte. Wenn wir den Fall 5, eine Hyperemesis gravidarum, die nach *Dienst* als toxische Schwangerschaft einen negativen Ausfall der Reaktion geben muß, noch von der Gesamtzahl abziehen, so bleiben bei 20 sicheren Frühgraviditäten der ersten vier Monate nur ein positives, vier fragliche und 15 negative Ergebnisse. Wir konnten also nur in 5% der Fälle von klinisch sicher diagnostizierter Frühschwangerschaft eine positive Ninhydrinreaktion des Urins mit der Methode nach *Dienst* nachweisen.

Tabelle II: Ergebnis der Reaktion bei schwangeren Frauen (Grav. mens. V—X)

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	Verfärbung bei der 1% wäss. Ninhydrinlösung 0,1 ccm	0,2 ccm	0,3 ccm	Kontrolle	Resultat
1	H. H. 19	Grav. mens. X	schw. bräunl.	h. lila	lila	0	+
3	L. B. 21	Grav. mens. VIII	0	schw. bräunl.	h. lila	0	—
4	H. A. 20	Grav. mens. VII	0	schw. bräunl.	h. lila	0	—
6	T. T. 23	Grav. mens. X	0	schw. bräunl.	h. lila	0	—
7	A. L. 18	Grav. mens. IX	bl. lila	h. lila	lila	0	+
9	J. Z. 22	Grav. mens. X	0	0	l. bräunl.	0	—
10	Ch. S. 29	Grav. mens. IX	0	l. bräunl.	l. viol.	0	—
11	E. N. 19	Grav. mens. IX	0	0	h. lila	0	—
12	F. W. 26	Grav. mens. IX	schw. viol.	violett	d. viol.	0	+
13	M. P. 25	Grav. mens. X	0	0	h. bräunl.	0	—
24	E. B. 21	Grav. mens. VI	0	schw. lila	h. lila	0	+
36	E. S. 22	Grav. mens. VIII	0	schw. lila	h. lila	0	+
38	O. V. 22	Grav. mens. X	0	l. bräunl.	h. lila	0	—
46	A. F. 22	Grav. mens. VIII	0	0	schw. bräunl.	0	—
47	W. B. 23	Grav. mens. VI	0	0	l. bräunl.	0	—
48	A. O. 32	Grav. mens. X	0	0	0	0	—
49	E. S. 28	Grav. mens. IX	0	l. bräunl.	schw. lila	0	—
51	E. S. 24	Grav. mens. VIII	0	0	l. bräunl.	0	—
52	M. S. 35	Grav. mens. VIII	0	0	schw. rötl.	0	—
53	J. K. 21	Grav. mens. X	schw. viol.	viol.	d. viol.	0	+
54	E. M. 21	Grav. mens. IX	schw. viol.	viol.	blau	0	+

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	Verfärbung bei 0,1 der 1%	0,2 wäss. Ninhydrinlösung	0,3 ccm	Kontrolle	Resultat
55	L. G. 19	Grav. mens. VIII	0	l. rötl. bräunl.	röt. viol.	0	—
56	A. D. 30	Grav. mens. VIII	0	0	0	0	—
57	E. M. 23	Grav. mens. IX	0	0	0	0	—
58	E. M. 17	Grav. mens. X	0	schw. bräunl.	h. rötl. viol.	0	—
59	E. K. 23	Grav. mens. X	0	schw. bräunl.	schw. röt. bräunl.	0	—
60	D. H. 29	Grav. mens. X	0	0	schw. bräunl.	0	—
61	F. W. 25	Grav. mens. IX	0	schw. viol.	viol.	0	±
62	Ch. D. 26	Grav. mens. IX	schw. bläul.	bl. blau	lila	0	+
64	J. O. 38	Grav. mens. VI	0	h. viol.	viol.	0	±
76	A. F. 45	Grav. mens. VI	0	0	0	0	—
78	E. A. 17	Grav. mens. IX	0	0	l. bräunl.	0	—
81	E. D. 22	Grav. mens. X	0	h. viol.	viol.	0	±
82	H. D. 25	Grav. mens. X	0	0	schw. röt. viol.	0	—
83	M. M. 20	Grav. mens. IX	0	0	schw. röt. viol.	0	—
84	Ch. B. 19	Grav. mens. VIII	bl. viol.	h. viol.	viol.	0	+
93	A. K. 24	Grav. mens. X	0	h. lila	lila	0	±
102	E. S. 28	Grav. mens. VI	0	0	0	0	—
	38 Graviditäten der Monate V bis X				davon + 7	+ 6	— 25

Auch die Schwangeren-Urine der zweiten Hälfte der Gravidität zeigen ein nicht wesentlich besseres Ergebnis als die Frühschwangerschaften. Wir haben unter 38 Schwangerschaften der Monate V bis X sieben positive, sechs fragliche und 25 negative Resultate; in Prozenten sind das 18,41% Treffsicherheit bei vorgerückter Gravidität.

Im Anschluß an diese sicheren Schwangerschaften seien dann die Fälle von Abort und Extrauteringravidität angeführt.

Tabelle III: Ergebnis der Reaktion bei unvollständigem Abort, Extrauteringravidität und Blasenmole.

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	Verfärbung bei 0,1 ccm der 1% wäss. Ninhydrinlösung	0,2 ccm der 1% wäss. Ninhydrinlösung	0,3 ccm der 1% wäss. Ninhydrinlösung	Kontrolle	Resultat
20	A. B. 26	Alter Placentarpolyp	0	schw. bräunl.	schw. viol.	0	—
110	W. S. 38	Abortus incompletus mensis II	0	l. bräunl.	schw. röt.	0	—
157	A. G. 25	Abortus incompletus mensis II	0	schw. bräunl.	h. pflaum. rot	0	—
80	E. T. 29	Graviditas tubaria ampullaris sinistra	0	0	0	0	—
90	F. M. 31	Graviditas tubaria dextra	0	0	0	0	—
73	E. B. 21	Blasenmole bei Grav. mens. VII	0	schw. bräunl.	d. pflaum. rot	0	—

Diese Fälle sind nur nebenher untersucht worden, da sie mit dem eigentlichen Zweck der Arbeit, die Brauchbarkeit der *Dienst*schen Frühgraviditätsreaktion zu überprüfen, an sich nichts zu tun haben. Wir sehen z. B. bei den zwei Fällen von Extrauteringravidität beide Male ein negatives Ergebnis, obwohl doch nach den *Dienst*schen Theorien ein positiver Ausfall der Reaktion zu erwarten wäre. Denn es müßte doch auch hier das Corpus luteum graviditatis ebenso wie die andern von *Dienst* aufgeführten Antithrombin produzierenden Organe Antithrombin liefern, für das Versagen wäre dann eben der an und für sich geringe Prozentsatz positiver Ergebnisse verantwortlich. Bei den unvollständigen Aborten Nr. 20, 110 und 157 fanden sich nur geringe Placentarreste.

Diese soeben angeführten sechs Fälle sind bei der Gesamtbeurteilung der *Dienst*schen Reaktion nicht mitverwandt worden, sondern, wie auch schon vorher betont wurde, nur sicher gravide oder sicher nicht gravide sorgfältig ausgewählte Fälle.

Tabelle IV: Ergebnis der Reaktion bei nicht graviden Frauen.

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	Tage nach Ende der letzten Menses	Verfärbung bei 0,1 ccm der 1% wäss. Ninhydrinlösung	Verfärbung bei 0,2 ccm der 1% wäss. Ninhydrinlösung	Verfärbung bei 0,3 ccm der 1% wäss. Ninhydrinlösung	Kontrolle	Resultat
155	F. G. 29	Bauchdecken-neuralgie N. intercost. XI r.	1	0	0	schw. rötl.	0	—
180	E. M. 18	Ovarialcystom links	1	0	0	0	0	—
41	A. Z. 35	Retroversio-flexio uteri mob.	3	0	l. bräunl.	pflaum. rot	0	—
75	J. S. 25	Normaler Genitalbefund	3	0	0	0	0	—
16	J. U. 35	Hypertrophie d. link. Ovars	4	0	0	h. bräunl.	0	—
17	A. L. 29	Retroversio-flexio uteri mob.	4	0	0	schw. viol.	0	—
21	K. H. 24	Normaler Genitalbefund	4	0	schw. lila	h. lila	0	+
42	F. M. 32	FunktionelleMenorrhagien bei norm. Genitalbefund	4	0	0	rötl. bräunl.	0	—
65	E. B. 43	Retroversio-flexio uteri fixa	4	0	0	0	0	—
153	E. P. 27	Bauchdecken-neuralgie N. X und XI r.	4	0	0	l. bräunl.	0	—
18	J. O. 28	Retroversio-flexio uteri mob.	5	0	0	schw. lila	0	—
69	M. H. 33	Retroflexio uteri mob.	5	0	0	0	0	—
129	H. W. 28	Bauchdecken-neuralgie N. intercost. XI l.	5	0	0	0	0	—
174	A. K. 32	Genitalhypoplasie	5	0	0	0	0	—
35	F. S. 38	Bauchdecken-neuralgie N. intercost. XI l.	6	0	0	l. bräunl.	0	—
74	E. O. 31	Cyst. Degeneration beider Ovarien	6	0	schw. bräunl.	lila	0	—
37	B. T. 28	Retroversio-flexio uteri mob.	7	0	l. bräunl.	schw. lila	0	—
71	E. H. 32	Gutartiger Cervicalpolyp	7	0	schw. bläul.	h. blau	0	—
28	E. H. 15	Normaler Genitalbefund	9	0	0	l. bräunl.	0	—

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	Tage nach Ende der letzten Menses	Verfärbung bei 0,1 | 0,2 | 0,3 ccm der 1% wäss. Ninhydrinlösung			Kontrolle	Resultat
39	F. Z. 28	Bauchdecken-neuralgie N. intercost. XI l.	9	0	0	l. bräunl.	0	—
70	M.H. 40	Descensus beid. Vaginalwände	10	0	schw. röt.	h. viol.	0	—
145	E. S. 20	Alter Dammriß	10	0	schw. röt.	h. pflaum. rot	0	—
149	M.M. 31	Ovarialcystom l.	11	0	schw. röt.	bl. viol.	0	—
33	A. B. 27	Normaler Genitalbefund	12	l. bräunl	h. lila	lila	0	+
170	A.G. 30	Retroversio-flexio uteri mob.	12	0	0	schw. bräunl.	0	—
208	F.St. 30	Hypoplasia uteri	12	0	0	0	0	—
27	E. B. 28	Bauchdecken-neuralgie N. intercost. XI r.	13	schw. lila	h. lila	lila	0	+
45	E. K. 22	tbc. Adnextumoren bds.	13	l. bräunl	röt. bräunl.	pflaum. rot	0	±
50	E. B. 18	Normaler Genitalbefund	13	0	0	0	0	—
6	E. B. 30	Retroversio-flexio uteri mob.	13	0	0	0	0	—
159	M. B. 34	Salpingoophoritis dextra chron.	14	0	0	schw. röt.	0	—
176	E. O. 30	Ovarialcystom l.	14	0	0	0	0	—
147	A.W. 20	Narbenstenose des inneren Muttermundes	16	0	0	0	0	—
14	F. S. 29	Reclinatio uteri mob.	17	0	l. bräunl.	h. lila	0	—
126	F. L. 30	Gutart. Ektropium d. hint. Muttermundslippe	17	0	0	bl. viol.	0	—
184	E. S. 27	Impotentia coeundi infolge Hymen carnosus	17	0	bl. violett	h. viol.	0	±
22	E. P. 26	Cyst. Adnextumoren bds.	18	0	0	h. lila	0	—
72	M. S. 30	Bauchdecken-neuralgie N. intercost. XII r.	18	0	0	0	0	—
63	E. V. 23	Retroflexio uteri mob.	19	0	0	l. bräunlich	0	—
15	M. K. 37	Präklim. Menorrhagien	20	0	h. lila	viol.	0	±
29	J. S. 49	Descensus uteri	20	0	schw. lila	h. lila	0	±
68	H. B. 25	Retroversio-flexio uteri mob.	20	0	0	0	0	—

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	Tage nach Ende der letzten Menses	Verfärbung bei 0,1 | 0,2 | 0,3 ccm der 1% wäss. Ninhydrinlösung			Kontrolle	Resultat
161	M. S. 24	Bauchdecken-neuralgie N. intercost. XI r.	20	0	0	schw. bräunl.	0	—
31	M.K. 36	Normaler Genitalbefund	22	0	0	lila	0	—
19	H.H. 29	Retroversio-flexio uteri mob.	24	0	schw. viol.	viol.	0	+
127	M.M. 38	Ovarialcystom r.	24	0	0	0	0	—
43	A. B. 27	Retroversio-flexio uteri mob.	26	0	0	schw. bräunl.	0	+
23	G. V. 18	Normaler Genitalbefund	27	0	0	schw. lila	0	—
40	J. B. 45	Parovarial-cyste l.	27	0	schw. röt.	viol.	0	—
163	J. M. 21	Normaler Genitalbefund	28	0	schw. bräunl.	schw. bräunl.	0	—
182	M. P. 25	Retroversio-flexio uteri partim fixa	34	0	0	schw. bräunl.	0	—
111	E.M. 24	Normaler Genitalbefund	35	0	schw. röt.	h. rötl.	0	—
167	M.D. 33	Normaler Genitalbefund	36	0	0	l. bräunl.	0	—
25	M.H. 35	Alter Cervixriß	$6^1/_2$ Mon.	0	0	bl. lila	0	—
8	A. R. 39	Narbenhernie	$6^3/_4$ Jahre	0	0	schw. lila	0	—
165		Gesunder Mann	—	schw. röt.	schw. röt.	schw. röt.	0	—
		56 sicher nicht gravide Fälle davon				$\frac{+}{2}$	$\frac{\pm}{6}$	$\frac{-}{48}$

Dienst gibt an, daß bei nicht graviden Frauen zur Zeit des Prämenstruum, der Menstruation und des Postmenstruum eine ninhydrinpositive Reaktion auftrat, die, zur Zeit der Blutung am stärksten, doch nicht den Grad wie bei einer jungen Schwangerschaft zeigte. Es soll im Intermenstruum, d. h. vom 7. bis 20. Tage nach Beginn der letzten Periode bei der normalen Frau nur bei 0,3 ccm Ninhydrin ein ganz schwacher hell-lila Farbton, dagegen bei 0,2 und erst recht bei 0,1 ccm Ninhydrin in dieser Zeitphase gar keine Verfärbung auftreten.

In Tabelle IV sind daher alle Fälle entsprechend ihrem Cyclustage aufgeführt. Irgendein gesetzmäßiges Ansteigen und Abnehmen in Abhängigkeit vom Cyclus läßt sich nicht erkennen. Vor allem ersehen wir aber aus dieser Tabelle, daß bei den 56 nicht graviden Fällen, deren Resultate sich übrigens nur auf Grade der Verfärbung beziehen, wie sie *Dienst* für eine normale Schwangerschaft fordert, daß zweimal, in Nr. 27 und 32, am 13. bezw. 12. Tage nach den letzten Menses, eine durchaus für Gravidität sprechende Verfärbung, und in weiteren sechs Fällen fragliche Ergebnisse vorliegen. Damit zeitigt die *Dienst*sche Reaktion bei nicht schwangeren Frauen in 48 Fällen =85,8% richtige, in 2 Fällen =3,6% falsche und in 6 Fällen =10,6% fragliche Ergebnisse.

Tabelle V: Reihenversuche bei graviden und nicht graviden Frauen.

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	Datum	Verfärbung bei 0,1 der 1%	0,2 wäss. Ninhydrinlösung	0,3 ccm	Kontrolle	Resultat
67	H. B. 21	Grav. mens. III	22. I.	0	schw. bräunl.	rötl. bräunl.	0	—
			24.	0	l. bräunl.	schw. lila	0	—
			25.	0	schw. rötl.	h. pflaum.röt.	0	—
			26.	schw.gelbröt.	h. pflaum. rot	pflaum. rot	0	—
			27.	bl. viol.	h. viol.	viol.	0	+
			28.	0	bl. viol.	viol.	0	+
			29.	0	0	0	0	—
			30.	0	0	0	0	—
			31.	0	0	schw. bräunl.	0	—
71	E. H. 32	Gutart. Cervical-polyp	22. I.	0	schw. bläul.	h. bläu	0	—
			24.	0	0	0	0	—
			25.	0	0	0	0	—
			26.	0	0	0	0	—
			27.	0	0	0	0	—
			28.	0	0	schw. röt.	0	—
			29.	0	0	schw. bräunl.	0	—
			30.	0	0	0	0	—
74	E. O. 31	Cyst. Degeneration beider Ovarien	23. I.	0	schw. bräunl.	lila	0	—
			26.	0	0	0	0	—
			27.	0	0	l. bräunl.	9	—
			28.	0	schw. röt.	blau	0	—
			29.	0	0	h. pflaum. rot	0	—
			30.	0	0	0	0	—
			31.	0	0	0	0	—

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	Datum	Verfärbung bei 0,1 der 1%	0,2 wäss. Ninhydrinlösung	0,3 ccm	Kontrolle	Resultat
76	A. F. 45	Grav.	23. I.	0	0	0	0	—
		mens.	24.	0	0	0	0	—
		VI	25.	0	0	schw. bräunl.	0	—
95	L. R. 34	Grav.	26. I.	0	0	0	0	—
		mens.	27.	0	0	schw. röt.	0	—
		II	28.	0	0	rötl. bräunl.	0	—
			29.	0	l. bräunl.	h. pflaum. rot	0	—
			30.	0	0	schw. bräunl.	0	—
			31.	0	schw. bräunl.	l. röt.	0	—
			1. II.	0	0	0	0	—
			2.	0	0	0	0	—
188	E. R. 43	Grav.	22. II.	0	0	0	0	—
		mens.	23.	0	0	schw. bräunl.	0	—
		II	25.	0	0	h. pflaum. rot	0	—
			26.	0	schw. rötl.	h. pflaum. rot	0	—
			27.	schw. bräunl.	schw. viol.	viol.	0	+
			28.	0	0	schw. röt. bräunl.	0	—
			1. III.	schw. bräunl.	h. pflaum. rot.	pflaum. rot	0	—

Die Reihenversuche dienten der Orientierung, ob die Stärke der Verfärbung bei der Ninhydrinkochprobe irgendwelchen Schwankungen unterworfen ist, ohne daß wir äußere Ursachen dafür verantwortlich machen können. Verwandt wurden auch hier normale Schwangerschaften und einwandfreie gynäkologische Fälle. Untersucht wurde wie immer der Frühurin, Medikamente wurden am Vorabend nicht verabfolgt. Eine besondere Diät wurde nicht eingehalten. Im Falle Nr. 67 — es handelte sich um eine normale intakte Gravidität des dritten Monats, die wegen eines Vitium cordis zur Unterbrechung kam — sehen wir plötzlich ein positives Resultat, nachdem an den vier vorhergehenden Tagen die Reaktion negativ ausgefallen war, am darauffolgenden Tage noch ein fragliches Ergebnis. An diesem Tage, eben dem 28. I., wurde der Metranoikter eingelegt und am 29. I. die Ausräumung vorgenommen, durch den Eingriff kann also

diese Schwankung zum Positiven nicht bedingt sein. Nach der Ausräumung blieb dann jede Verfärbung aus. Ähnliches sehen wir in Fall 188, wo zunächst jede Verfärbung fehlt, wir aber ein langsames Stärkerwerden der Verfärbung beobachten können, bis am fünften Tage eine Farbreaktion zustande kommt, die nach *Dienst* keinen Zweifel am Bestehen einer Gravidität zuläßt. Da die Möglichkeit bestand, daß für den positiven Ausfall der Ninhydrinkochprobe im Urin Abbauprodukte des Eiweißstoffwechsels verantwortlich zu machen waren, wurde der Urin Nr. 188 entsprechend untersucht, ohne daß es allerdings gelang, sie mit Hilfe der *Heller*schen Ringprobe, der Fällung mit 20%iger Sulfosalicylsäure und der Kochprobe nachzuweisen.

Tabelle VI: Nachprüfung der Reaktionsergebnisse mit normalem und angesäuertem Urin unter Bestimmung der jeweiligen pH-Zahl:
A. bei graviden Frauen

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	pH-Zahl	Verfärbung bei 0,1 | 0,2 | 0,3 ccm der 1% wäss. Ninhydrinlösung			Kontrolle	Resultat
133	L. R. 34	Grav.mens.II	6,0	0	0	0	0	—
			5,4	0	0	0	—	—
135	B. B. 29	Grav. mens. IV	6,8	0	schw. bräunl.	h. pflaum. rot	0	—
			6,0	0	schw. viol.	viol.	—	+
137	G. S. 23	Grav. mens. III	6,8	h. viol.	viol.	d. viol.	0	+
			5,4	h. viol.	viol.	d. viol.	—	+
139	A. S. 25	Grav.mens.II	6,6	bl. viol.	h. viol.	viol.	0	+
			5,6	bl. viol.	bl. viol.	viol.	—	+
141	M. B. 25	Grav. mens. III	6,4	0	0	0	0	—
			5,6	0	0	0	—	—
143	H. P. 25	Grav. mens. IV	7,0	0	schw. röt.	h. pflaum. rot	0	—
			5,4	bl. viol.	viol.	d. viol.	—	+
172	B. F. 41	Grav.mens.II	5,6	0	schw. lila	h. lila	0	—
			5,4	0	schw. bräun.	h. lila	—	—
178	A. N. 30	Grav.mens.II	6,2	0	0	l. bräun.	0	—
			5,6	0	0	l. bräun.	—	—
186	A. D. 27	Grav. mens. III	5,8	0	0	0	0	—
			5,4	0	0	0	—	—
188	E. R. 43	Grav.mens.II	6,4	0	0	0	0	—
			6,0	0	0	0	—	—
198	G. B. 30	Grav.mens.II	5,8	0	0	0	0	—
			5,4	0	0	0	—	—
202	E.W. 22	Grav.mens.II	5,8	0	0	schw. bräun.	0	—
			5,4	0	0	schw. bräun.	—	—

B. nicht gravide Frauen

Versuch Nr.	Name Alter	Klin. Diagnose	pH-Zahl	Verfärbung bei 0,1 | 0,2 | 0,3 ccm der 1% wäss. Ninhydrinlösung			Kontrolle	Resultat
145	E. St. 20	Alter Dammriß	6,6	0	schw. röt.	h. pflaum. rot	0	—
			5,4	0	bl. viol.	h. viol.	—	±
147	A. W. 20	Narbenstenose d. inner. Muttermund.	5,8	0	0	0	0	—
			5,6	0	0	0	—	—
149	M. M. 31	Ovarialcystom links	5,8	0	schw. röt.	bl. viol.	0	—
			5,4	0	0	schw. bräunl.	—	—
151	J. S. 29	Normaler Genitalbefund	6,6	0	schw. röt.	h. pflaum. rot	0	—
			5,8	l. bräun.	h. viol.	viol.	—	+
153	E. P. 27	Bauchdekkenneuralgie N. intercost. XI r.	5,6	0	0	l. bräun.	0	—
			5,4	0	0	l. bräun.	—	—
155	F. G. 29	Bauchdekkenneuralgie N. intercost. XI r.	5,8	0	0	schw. röt.	0	—
			5,4	0	0	schw. bräun.	—	—
157	A. G. 25	Abortus incompletus mens. II	7,0	0	schw. bräun.	h. pflaum. rot	0	—
			5,8	0	schw. viol.	h. viol.	—	±
159	M. B. 34	Ovarialcystom rechts	5,6	0	0	schw. röt.	0	—
			5,4	0	0	schw. röt.	—	—
161	M. S. 24	Bauchdekkenneuralgie N. intercost. XI r.	6,4	0	0	schw. bräunl.	0	—
			5,4	0	0	0	—	—
163	J. M. 21	Ovarialcystom r.	7,0	0	schw. bräun.	schw. bräun.	0	—
			6,4	0	schw. bräun.	schw. röt.	—	—
165		Gesunder Mann	6,8	schw. röt.	schw. röt.	schw. röt.	0	—
			6,2	0	schw. bräun.	schw. röt.	—	—
167	M. D. 33	Normaler Genitalbefund	7,0	0	0	l. bräun.	0	—
			6,3	schw. bräun.	schw. röt.	h. pflaum. rot	—	—
			5,6	schw. bräun.	schw. viol.	h. viol.	—	+
170	A. G. 30	Retroversioflexio uteri mob.	6,3	0	0	schw. bräun.	0	—
			5,4	0	0	schw. bräun.	—	—
174	A. K. 32	Hypoplasia uteri	5,6	0	0	0	0	—
			5,4	0	0	0	—	—
176	E. O. 30	Ovarialcystom l.	5,4	0	0	0	0	—
			5,2	0	0	0	—	—
180	E. M. 18	Ovarialcystom l.	5,8	0	0	0	0	—
			5,4	0	0	0	—	—
182	M. P. 25	Retroversioflexio uteri partim fixa	5,8	0	0	schw. bräun.	0	—
			5,4	0	0	0	—	—
184	E. S. 27	Impotentia coeundi infolge Hymen carnosus	6,2	0	bl. viol,	h. viol.	0	+
			5,2	0	bl. viol.	h. viol.	—	+
208	F. S. 30	Hypoplasia uteri	6,2	0	0	0	0	—
			5,2	0	0	0	—	—

Ausgehend von der Tatsache, daß die Ninhydrinprobe nur bei schwach saurer, bezw. neutraler Reaktion positiv ausfallen kann, wurde festzustellen versucht, inwieweit auch bei der *Dienst*schen Reaktion eine Abhängigkeit vom Säure-, bezw. Alkalescenzgrade des betreffenden Urins besteht und ob ein Optimum in dieser Beziehung für das Zustandekommen der Reaktion zu finden ist. Zunächst erfolgten folgende Vorversuche: Von dem unter Nr. 84 angeführten Fall, einer gesunden Hausschwangeren, wurde unter aseptischen Maßnahmen die gesamte Urinmenge von 24 Stunden gesammelt. Von diesem Urin wurden je 10 ccm in 3×3 Reagenzgläschen gefüllt, die ersten drei blieben ohne Zusatz, zu der zweiten Serie wurde je ein Tropfen 25%iger Kalilauge und zu der dritten je ein Tropfen 20%iger Essigsäure hinzugetan, dann mit allen drei Serien die Ninhydrinkochprobe mit 0,1, 0,2 und 0,3 ccm Ninhydrin vorgenommen. Von den ersten drei Röhrchen mit Normalurin zeigte nur das mit 0,3 ccm Ninhydrin eine schwach-bräunliche Verfärbung; bei der zweiten Serie mit Kalilaugezusatz blieb jede Verfärbung aus; bei dem mit Essigsäure versetzten Urin zeigte sich bei 0,2 ccm Ninhydrin ein blaß-violetter und bei 0,3 ccm ein violetter Farbton. Ein zweiter Vorversuch (aufgeführt unter den Frühgraviditäten unter Nr. 122) zeigte nach Essigsäure-, bezw. Kalilaugezusatz keinerlei Veränderung gegenüber dem Farbton des Normalurins. Zu einem dritten Versuch wurde wiederum der Vierundzwanzig-Stundenurin des Falls 84 verwandt. Zur genauen Bestimmung des Säure-, bezw. Alkalescenzgrades wurde hier wie in den in der Tabelle aufgeführten Versuchen die Feststellung der Wasserstoffionenkonzentration vermittels der Indikatorenmethode nach *Michaelis-Guymant* verwandt, die betreffenden pH-Zahlen sind bei den einzelnen Versuchen hinzugesetzt. Von diesem zweiten Vierundzwanzig-Stundenurin wurden zunächst drei Reagenzröhrchen mit je 10 ccm Normalurin mit einer pH-Zahl von 6,8 beschickt. Dann wurden im sterilen Erlen-

meyerkolben je 50 ccm Urin mit 10 Tropfen 20%iger Essigsäure bezw. zwei Tropfen konzentrierter Natronlauge versetzt. Im ersten Falle betrug die pH-Zahl 5,4, im zweiten 8,1. Es wurden dann sowohl von dem angesäuerten als auch von dem alkalisierten Urin je 10 ccm in drei Reagenzgläser gefüllt und hiermit ebenso wie mit dem Normalurin die Ninhydrinkochprobe angestellt. Der Normalurin gab nur bei 0,3 ccm Ninhydrin eine schwach-bräunliche Verfärbung, der alkalisierte Urin gab bei 0,2 und 0,3 ccm schwach-bräunliche Farbtöne, während im sauren Urin bei 0,1 eine schwach-violette, bei 0,2 eine hell-violette und bei 0,3 ccm eine kräftig-violette Verfärbung auftrat, ein Befund also, der nach *Dienst* mit Sicherheit das Bestehen einer Schwangerschaft dokumentiert. Da nach diesen Vorversuchen eine Änderung des Farbtones nach Säurezusatz auftrat, wurde im folgenden so verfahren, daß mit dem wie sonst entnommenen Frühurin nach Bestimmung der pH-Zahl die Kochprobe vorgenommen wurde. Dann wurden im Erlenmeyerkolben 50 ccm dieses Urins mit 5 bis 10 Tropfen 20%iger Essigsäure gemischt, hiervon erneut die pH-Zahl bestimmt und dann die Kochprobe angestellt, bei diesem angesäuerten Urin aber unter Verzicht auf das Kontrollröhrchen ohne Ninhydrinzusatz, nach dem Erkalten der Grad der Verfärbung abgelesen und mit dem des Normalurins verglichen. Daß bei dieser Änderung des Säuregrades des verwandten Urins geringe Beeinflussungen im Ausfall der Reaktion möglich sind, sehen wir aus der vorhergehenden Tabelle. Nach *Dienst* ist eine Schädigung des Antithrombins durch Alkali und auch durch Säure zu erwarten, vielleicht auch des in wässeriger Lösung schwach sauer reagierenden Ninhydrins selbst.

Außer in dem vorhin geschilderten Versuch finden wir neben geringen Änderungen der Intensität der Färbung beim angesäuerten Urin noch zweimal einen Umschlag der Reaktion ins Positive bei zwei Graviditäten, und einmal ein Positivwerden bei einer Nichtgraviden (Versuche Nr. 143, 167 und

151). Ganz interessant ist der Fall 167, bei dem zunächst der Normalurin nur bei 0,3 ccm Ninhydrin dunkle Färbung zeigte. Nach Zusatz von 12 Tropfen 20%iger Essigsäure zu 50 ccm Urin sehen wir eine Zunahme der Verfärbung mit rötlichen Tönen, und erst bei 16 Tropfen Essigsäure auf 50 ccm Urin haben wir bei einer pH-Zahl von 5,6 ein deutliches Positivwerden der Reaktion. Im Falle 151 trat nach Zusatz von sechs Tropfen Essigsäure bei einer pH-Zahl von 5,8 der Umschlag ein. Irgendwelche bindenden Schlüsse lassen sich hieraus nicht ziehen, wenn es auch nach allem wahrscheinlich ist, daß eine Abhängigkeit vom jeweiligen Säuregrad besteht und daß für das Zustandekommen eines positiven Ausfalls eine aktuelle Reaktion von 5,6 pH günstig ist.

Den Abschluß der Arbeit bildeten dann die Versuche, in den Urinen mit positiver Ninhydrinreaktion Eiweißabbauprodukte nachzuweisen. Ausgehend von dem Gedanken, daß bei der großen Empfindlichkeit der Ninhydrinreaktion im Urin vorhandene Eiweißabbaustoffe ihren positiven Ausfall bedingen, war schon vorher versucht worden, Eiweißkörper mit Hilfe der üblichen Eiweißreaktionen (Heller, Sulfosalizylsäure, Kochprobe) in den positiven Urinen nachzuweisen. Die Darstellung der in Frage kommenden Eiweißabbaukörper wurde dann auf Veranlassung von Prof. Dr. *Gragert* auf anderem Wege versucht.

Zunächst wurde von gesunden Hausschwangeren ein Urin mit fraglos positiver Reaktion herausgesucht, der nach *Diensts* Vorschrift schon bei 0,1 ccm Ninhydrin deutlich violette Färbung gab. Da bei Anwesenheit von Peptonen und verschiedenen Aminosäuren die Ninhydrinreaktion positiv ausfällt, wurde dieser Urin einmal auf Pepton, außerdem auf die Aminosäuren Cystin, Leucin, Tyrosin und Aminovaleriansäure untersucht. Zum Nachweis des Peptons diente die Methode von *Devoto-Bang:* 20 ccm Urin werden mit 16 g gepulvertem Ammonsulfat in der Wärme behandelt, die Lösung wird

einmal aufgekocht und unmittelbar nach dem Aufkochen zentrifugiert. Die Flüssigkeit gießt man ab, extrahiert den zerriebenen Rückstand einige Male mit Alkohol und erhitzt den mit einigen ccm Wasser versetzten Rückstand zum Sieden. Das Filtrat wird nach dem Ansäuern mit einigen Tropfen Schwefelsäure und Chloroform geschüttelt, um die Spuren Urobilin zu entfernen, das Chloroform abpipettiert und die wässerige Lösung zur Biuretreaktion verwandt. Sind neben Eiweiß durch Essigsäure fällbare Körper, sogen. Mucin, vorhanden, so müssen diese vor Anstellung der Eiweißreaktion entfernt werden. Zu diesem Zwecke werden 100 bis 200 ccm Urin bis zum spezifischen Gewicht von 1007 bis 1008 verdünnt, mit Essigsäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt und in der Kälte bis zum nächsten Tage stehen gelassen, der Essigsäureniederschlag setzt sich ab, oder man filtriert nach Schütteln mit Kieselgur.

Zur Gewinnung von Cystin, Tyrosin, Leucin und Aminovaleriansäure wurde folgendermaßen verfahren: Zur Isolierung dieser Aminosäuren wird der Urin mit der zehnfachen Menge Wasser verdünnt, mit einem nicht zu großen Überschuß von basischem Bleiacetat gefällt, vom entstehenden Niederschlag abfiltriert und im Filtrat das gelöste Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt. Durch Durchleiten von Luft oder Kohlensäure wird der Schwefelwasserstoff aus dem Filtrat entfernt. Alle Niederschläge müssen gründlich ausgewaschen werden. War der Urin nicht klar, so wird er nach dem Verdünnen mit Wasser filtriert und der Filterrückstand auf etwa vorhandene Aminosäuren untersucht. Das von Schwefelwasserstoff befreite Filtrat wird zur Kristallisation eingeengt: Tyrosin und Leucin kristallisieren, wenn in größerer Menge vorhanden, aus. Die Anwesenheit von Tyrosin kann durch den positiven Ausfall der *Millon*schen Reaktion festgestellt werden. Durch fraktionierte Kristallisation läßt sich das schwerer lösliche Tyrosin vom Leucin trennen.

Für Leucin ist sein Kupfersalz charakteristisch. Man erhält es aus seiner wässerigen Lösung mit frisch gefälltem Kupferoxyd. Beim Abkühlen der vom überschüssigen Kupferoxyd abfiltrierten Lösung fällt das Leucinkupfer in Form blaßblauer, fast weißer Blättchen aus. Um es vollständig zu gewinnen, muß der Kupferoxydrückstand solange mit Wasser ausgekocht werden, bis die Lösung farblos bleibt.

Auch Aminovaleriansäure kann direkt durch Kristallisation gewonnen werden. Ihre Löslichkeit in Wasser ist größer als bei Leucin, aber geringer als bei den übrigen Aminosäuren. Die Kupfersalze beider Aminosäuren sind durch fraktionierte Kristallisation nicht voneinander zu trennen. Hingegen kann das optische Verhalten der isolierten Substanz darüber Aufklärung geben, ob Leucin oder Aminovaleriansäure vorliegt. Leucin zeigt in 20%iger Salzsäure gelöst eine spezifische Drehung von + 15,9°, Aminovaleriansäure von + 28,8°.

Cystin kann ebenfalls direkt aus dem Urin gewonnen werden. Es ist charakterisiert durch seine regelmäßigen sechsseitigen Tafeln und durch seinen Schwefelgehalt. Zu seiner Isolierung wird der vorher mit basischem Bleiacetat behandelte Urin eingeengt, mit Eisessig im Überschuß versetzt und bei niedriger Temperatur 24 bis 48 Stunden stehen gelassen. Vorhandenes Cystin scheidet sich ab. Das entstandene Sediment wird in 10%igem Ammoniak gelöst und zu der Lösung vorsichtig soviel Eisessig zugesetzt, daß sie noch schwach alkalisch bleibt. Tritt nach einiger Zeit keine Fällung ein (dies ist bei Vorhandensein von Tyrosin der Fall), dann wird mit Eisessig übersättigt. Durch wiederholtes Lösen in Ammoniak und Fällen mit Eisessig wird der Körper gereinigt

Der eine positive Reaktion gebende Urin wurde dann nach diesen angeführten Methoden auf Peptone und auf die Aminosäuren Leucin, Cystin, Tyrosin und Aminovaleriansäure untersucht. Nach dem Verfahren von *Devoto-Bang* erhielten wir am ersten Tage beim Anstellen der Biuretprobe mit der zum Schluß erhaltenen wässerigen

Lösung beim Zusatz des ersten Tropfens der stark verdünnten Kupfersulfatlösung einen rötlich-violetten Farbton, bei Zusatz weiteren Kupfersulfats ging die Verfärbung in das bekannte Biuretblau über. Hier war also ein positiver und deutlicher Ausfall der Biuretreaktion zu verzeichnen. Der Urin enthielt also Pepton. Mit demselben Urin wurden dann noch die Versuche zum Nachweis der Aminosäuren angestellt, ohne hierbei jedoch zu einem positiven Ergebnis gelangen zu können, weder ließ sich Tyrosin mit der *Millon*schen Reaktion noch Leucin als Leucinkupfer nachweisen, auch die Nachforschungen nach Cystin und Aminovaleriansäure blieben ohne Erfolg. Weitere Überprüfungen von zwei anderen *Dienst*-positiven Harnen ergaben auch für Pepton ein negatives Ergebnis. Immerhin ist dem einmal erhobenen positiven Befunde mehr Gewicht beizulegen als den negativen Ergebnissen. Denn wir kennen wohl einerseits genau die große Empfindlichkeit der Ninhydrinreaktion für Eiweißkörper, die gerade die im normalen Urin gefundenen Aminosäuren Glykokoll und Histidin noch in Verdünnungen von 1 : 65000, bezw. 1 : 79000 erfaßt, andererseits aber ist wohl anzunehmen, daß die oben zum Nachweis von Pepton und bestimmten Aminosäuren verwandten Methoden auch nicht im entferntesten über eine derartige Genauigkeit verfügen. Der eine positive Ausfall macht es jedenfalls sehr wahrscheinlich, daß die positive *Dienst*sche Reaktion im Schwangeren-Urin lediglich auf der Anwesenheit von ninhydrinpositiven Substanzen wie Peptone-Aminosäuren beruht.

Bei Durchsicht der Arbeiten, die sich mit einer Nachprüfung der *Dienst*schen Ninhydrinreaktion im Serum beschäftigt haben, finden wir viel ablehnende Resultate. So bezeichnet z. B. *Fink* auf Grund seiner Ergebnisse die Ninhydrinreaktion als eine verstümmelte *Abderhalden*sche Reaktion mit zahlreichen Fehlerquellen. *Henkel* lehnt die *Dienst*sche Ninhydrinprobe zur Erkennung der Frühgravidität als klinisch nicht

verwendbar ab. Ebenso kommt *Gragert* im Hinblick auf die hypothetische Natur des Antithrombins und die unbewiesenen Grundlagen der *Dienst*schen Gedankengänge zu einem ablehnenden Resultat, zumal sie auch praktisch nach seinen gemeinsam mit *Henkel* erworbenen Erfahrungen nichts leistet. Ausführliches über die ablehnende Haltung der Nachprüfer ist bereits an anderer Stelle gesagt worden.

Nach den angeführten, der Literatur entnommenen Angaben sind schon die Voraussetzungen für das Zustandekommen der Reaktion keine feststehenden Tatsachen, sondern noch umstrittene und bisher unbewiesene Theorien. Herkunft und chemische Natur des Antithrombins, auf dessen Vorhandensein im Urin bei normaler Schwangerschaft die Reaktion beruhen soll, sind bisher völlig ungeklärt, jeder der Autoren hat darüber seine eigenen Ansichten, seiner Theorie über die Blutgerinnung entsprechend.

Daß es sich beim Antithrombin nach der allgemeinen, hauptsächlich von *Morawitz* vertretenen Ansicht um ein Enzym handelt, wurde bereits gesagt. Die Menge eines Enzyms läßt sich aber nicht nach darstellbarem Substrat, sondern nur nach dem Grade seiner Wirkungsweise bestimmen *(Gragert)*. Über die von *Dienst* behauptete Ausscheidung des Antithrombins im Urin finden sich in der einschlägigen Literatur keine Angaben. Nach seiner Erklärung der Ausscheidung des Metathrombins im Urin sagt *Dienst* in seiner Arbeit „Die Frühdiagnose der Schwangerschaft aus dem Urin", es wäre hieraus verständlich, daß die Ninhydrinprobe im Blutserum am Anfang des dritten Schwangerschaftsmonates, während also das Corpus luteum graviditatis auf dem Höhepunkt seiner Entwicklung steht, ihre höchsten Werte erreicht. Anders soll es sich mit dem Urin verhalten, wo die Metathrombinmenge entsprechend dem Wachsen der Placenta noch an Stärke zunehmen soll, entsprechend auch die bei der Ninhydrinprobe erhaltenen Werte. Wie ist es aber möglich, daß die Ninhydrinreaktion im Serum im dritten Schwangerschaftsmonat höchste Werte ergibt, während

sie im Urin, trotzdem doch angeblich das gesamte Metathrombin durch die Nieren ausgeschieden im Urin erscheint, hierin bis zum Ende der Gravidität bis kurz vor Wehenbeginn sogar noch an Stärke zunimmt? Zeigt sich aber im Serum nach dem dritten Monat eine Abnahme in der Intensität des Farbtons bei der Ninhydrinkochprobe, so muß damit zwangsläufig auch eine Abnahme beim Anstellen der Probe im Urin erfolgen, wenn wie angegeben die Ausscheidung durch die Nieren erfolgt.

Eine andere der *Dienst*schen Ansichten sei hier widerlegt: Die Biuretprobe ist keineswegs eine für das Antithrombin charakteristische Reaktion. Denn die Biuretreaktion geben nach *Landois-Rosemann* alle Körper, in denen zwei der nachstehenden Gruppen $-CH_2-NH-$, $-CS-NH-$, $-CO-NH-$, $-C(NH)-NH-$ entweder direkt durch ihre C-Atome oder durch Vermittlung eines dritten C- oder N-Atoms aneinander gebunden, enthalten sind. Bei den Eiweißstoffen ist es infolge der Bindung der Aminosäuren aneinander die Gruppierung $-CH(NH_2)CO-NH-$. Da es sich bei dem Antithrombin um keinen einheitlichen Körper handelt und uns auch seine chemische Zusammensetzung noch unbekannt ist, muß immerhin die Möglichkeit der positiven Biuretprobe zugegeben werden, unmöglich aber kann von der Biuretreaktion als von einer für das Antithrombin spezifischen gesprochen werden.

Da nun auch für die neue Reaktion nach *Dienst* schließlich im wesentlichen die Voraussetzungen der Serumreaktion gelten, kann es nicht weiter verwundern, daß auch die Beurteilung der Leistungsfähigkeit seiner Ninhydrinreaktion im Urin zum Nachweis der Schwangerschaft schlecht ausfällt. Die Versuchsergebnisse lassen das völlige Versagen der *Dienst*schen Reaktion erkennen. Bei der Nachprüfung ergab von 20 normalen Graviditäten der ersten vier Monate nur eine ein positives Ergebnis, was einer Sicherheit von 5% bei Erkennung der Frühschwangerschaft mit Hilfe der *Dienst*schen Reaktion entspricht. Bei 38 Schwangerschaften

vom fünften bis zehnten Monat erhielten wir nur 18,41% positive Resultate. Die von *Dienst* behauptete verstärkte Verfärbung vor, während und nach den Menses haben die Ergebnisse aus 56 Normalfällen nicht bestätigen können; dagegen fand sich in zwei von 56 sicher nicht graviden Fällen = 3,6 % eine nach den *Dienst*schen Angaben für Schwangerschaft beweisende Verfärbung.

		richtig	falsch	Sicherheit
Graviditäten mensis I—IV	20	1	19	5 %
Graviditäten mensis V—X	38	7	31	18,41%
	58	8	50	13,6 %

Die 56 nicht graviden Fälle lassen sich nicht in dieser Weise in eine Tabelle bringen, da hier ja jeder Fall einzeln auch im Hinblick auf seine Verfärbung im Verhältnis zu den Menses beurteilt werden muß, wie es im Anschluß an Tabelle Nr. III auch geschehen ist, als Fehlerquelle bleiben dennoch die 2 positiven, für Schwangerschaft sprechenden Fälle bestehen.

Der positive Ausfall der Reaktion beruht nach allem mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf den Gehalt des Urins an Meta-, bezw. Antithrombin, sondern auf dem Vorhandensein von ninhydrinpositiven Eiweißabbauprodukten. Daß derartige Stoffe im normalen Urin in geringer Menge vorkommen und daß die Ninhydrinreaktion gerade hierfür von großer Empfindlichkeit ist, wurde oben auseinandergesetzt. In einem Falle gelang im *Dienst*-positiven Urin der Nachweis geringer Peptonmengen. Dieser gelungene Nachweis von Eiweißstoffen ist um so höher zu bewerten, als bei ihrer geringen Menge und der Empfindlichkeit der Ninhydrinreaktion die Darstellung der Eiweißkörper nach den angeführten, im Verhältnis zur Ninhydrinreaktion groben Methoden auf große Schwierigkeiten stoßen muß.

Zusammenfassung.

1. Die *Dienst*sche Ninhydrinreaktion ist praktisch für den Nachweis der Frühschwangerschaft ungeeignet.

2. Das Zustandekommen der Reaktion ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Eiweißabbauprodukte zurückzuführen, wofür bis zu einem gewissen Grade der geglückte Peptonnachweis spricht.

Zum Schlusse meiner Arbeit sage ich Herrn Prof. Dr. *Hoehne* für die freundliche Überlassung des Materials und der Reagentien sowie Herrn Prof. Dr. *Gragert* für Übertragung des Themas und die gütige Unterstützung bei der Bearbeitung meinen ergebensten Dank.

Literatur-Verzeichnis.

1. *Abderhalden, Emil:* Handb. der biol. Arbeitsmethoden Bd. III, S. 870ff. Berlin, Urban u. Schwarzenberg 1929.
2. *Abderhalden-Schmidt:* Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie 1911 Bd. 72 S. 37; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie 1913 Bd. 85 S. 43 cit. nach Hoppe-Seyler-Thierfelder.
3. *Dallera, N.:* Über eine neue serodiagnostische Schwangerschaftsprobe. Ber. üb. d. ges. Gyn. u. Geb. 1925 Bd. 7 S. 55.
4. *Derankowa, Elisabeth:* Die Bestimmung der Frühschwangerschaft nach Dienst. Zentr.-Bl. f. Gyn. 1927 Jahrg. 51, Nr. 9 S. 548/50.
5. *Dienst, Arthur:* Diskussion. Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. Gyn. 1922 S. 157/61. Zentr.-Bl. f. Gyn. 1924 S. 1987.
   — Zur Frühdiagnose der Gravidität. Mon.-Schr. f. Geb. u. Gyn. 1926 Bd. 72 S. 256/59 u. S. 351/2.
   — Zur Aetiologie der Eklampsie und der Schwangerschaftstoxikosen. Arch. f. Gyn. 1927, Bd. 132 S. 288/93.
   — Zur Frühdiagnose der Schwangerschaft aus dem Urin. Zentr.-Bl. f. Gyn. 1928 Nr. 32 S. 2048/56.
   — Frühdiagnose der Gravidität. Med. Welt 1928 Nr. 30 u. 31 S. 1117/19, S. 1156/58.
6. *Doyon:* Soz. Biol. 1919 82, 570, 736 cit. nach Oppenheimer.
7. *Fink, Karl:* Ergebnisse der Prüfung von 100 Seren auf die Dienstsche Schwangerschaftsreaktion. Zentr.-Bl. f. Gyn. 1926 50. Jahrg. S. 1681/87.
8. *Fujii:* Bioch. Zschr. 1914 66, 368 cit. n. Oppenheimer.
9. *Gasser:* Amer. Il. Phys. 42, 378 cit. n. Oppenheimer.
10. *Gänssle, Hermann:* Über die Schwangerschaftsreaktion nach Dienst. Mon.-Schr. f. Geb. u. Gyn. 1924 Bd. 66 S. 109/11.
11. *Geller:* Sitz.-Ber. der Gyn. Ges. Breslau 1925 Bd. 72 S. 351/52, Diskussion.
12. *Gragert, Otto:* Verhandl. d. Dt. Ges. f. Gyn. 1927 S. 309/10, Diskussion.
   — Über den Wert verschiedener Methoden zur Erkennung der Frühgravidität. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 93 S. 75/86.
13. *Großmann-Mesewinkel:* Über die Schwangerschaftsreaktion nach Dienst Zentr.-Bl. f. Gyn. 1926 Nr. 32, S. 2095/7.
14. *Gyulai:* Über den Wert der Dienstschen Schwangerschaftsreaktion Zentr.-Bl. f. Gyn. 1928 52. Jahrg. Nr. 42 S. 2735/6.

15. *Harding:* Journ. of biol. chem. 1916 Bd. 25 S. 319/337 cit. n. Hoppe-Seyler-Thierfelder.
16. *Henkel, Rudolf:* Was leisten die Antithrombinmethode nach Dienst und die Vogelsche Ninhydrinflockerungsreaktion zur Erkennung der Frühgravidität? Inaug.-Diss. Greifsw. 1927.
17. *G. Hoppe-Seyler-H. Thierfelder:* Handbuch d. phys.- u. path.-chem. Anal. S. 290 S. 750. Berlin, Springer, 1924.
18. *Howell:* Amer. Phys. 29, 187; 31, 1, cit. n. Oppenheimer.
19. *Kazimierz, Wislanski:* Über den Wert der Dienstschen Probe, Zentr.-Bl. f. Gyn. 1928 Nr. 42 S. 2735.
20. *King:* Amer. Il. Phys. 1921, 57, 444, cit. n. Oppenheimer.
21. *Landois-Rosemann:* Lehrb. d. Phys. §§ 165, 166. Berlin 1919 Urban u. Schwarzenberg
22. *Morawitz:* Hoffm. Beitr. 4381; 5, 171; Dt. Arch. f. klin. Med. 79, 1 cit. n. Oppenheimer.
23. *Neuberg:* Bioch. Zeitschr. 1913 Bd. 56 S. 500 cit. n. Hoppe-Seyler-Thierfelder.
24. *Nolf:* Ann. Inst. Pasteur 1917 31 155, cit. n. Oppenheimer.
25. *Oppenheimer, Carl:* Die Fermente 1926 Thieme Leipzig Bd. 2 S. 1146 ff. Das „Handb. d. Bioch." ist als zweites Werk von Oppenheimer verwandt worden. Handb. d. Bioch. Bd. 4 S. 140.
26. *Palacios-Deluca:* Die Dienstsche Reaktion. Ber. d. ges. Gyn. u. Geb. 1927 Bd. 11 S. 828.
27. *Salacz, P.:* Über die Verläßlichkeit der Frühschwangerschaftsdiagnose nach Dienst. Zentr.-Bl. f. Gyn. 1928 Nr. 42 S. 2735.
28. *Schiaffino, L.:* Die Diagnose der Schwangerschaft nach der Methode von Dienst. Ber. d. ges. Gyn. u. Geb. 1927 Bd. 11 S. 681.
29. *Schickele:* Bioch. Zeitschr. 1912 38, 169 cit. n. Oppenheimer.
30. *Tigerstedt, Robert:* Physiol. d. Menschen 1907, Leipzig Hirzel S. 74.
31. *Timofeew, A.:* Zur Frühdiagnose der Schwangerschaft nach der Methode von Dienst. Z. f. Gyn. 1925 Nr. 38 S. 2143.
32. *Viola Puglia, Guiseppe:* Eine neue Serodiagnose der Gravidität. Ber. d. ges. Gen. u. Geb. 1926 Bd. 10 S. 447/48.
33. *Vogel, Walter:* Untersuchungen über die Schwangerschaftsreaktion nach Dienst. Zentr.-Bl. f. Gyn. 1926, 50. Jahrg. S. 518/20.
34. *Weymouth:* Amer. Il. Phys. 32, 266 cit. nach Oppenheimer.
35. *Wisocki, Waclaw:* Zur Schwangerschaftsdiagnose nach dem Verfahren von Dienst und Vogel, Ber. d. ges. Gyn. u. Geb. 1928 Bd. 13, Heft 11, S. 684/85.

Lebenslauf.

Ich, *Georg Ernst Zander,* bin geboren am 13. Februar 1902 zu Steinborn, Kreis Schlochau, Westpr., als Sohn des damaligen Gutsbesitzers *Emil Zander* und seiner Ehefrau *Helene,* geb. *Ewert.* Ich bin evangelischen Bekenntnisses und preußischer Staatsangehörigkeit. Meine Schulbildung genoß ich anfangs auf der Höheren Töchterschule zu Oliva, später auf dem Königl. Kronprinz Wilhelm-Realgymnasium zu Danzig-Langfuhr. Im Sommer 1919 bestand ich meine Reifeprüfung. Nach kurzer freiwilliger Dienstzeit im Feldartillerie-Regiment Nr. 36 zu Danzig begann ich im Wintersemester 1919/20 in Greifswald das Studium der Medizin, bestand nach fünf Semestern im Februar 1922 das Vorexamen und nach fünf klinischen Semestern ebenfalls in Greifswald im Dezember 1924 das ärztliche Staatsexamen.